

UNIVERSIDAD DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Bases farmacológicas experimentales para el tratamiento de
la hipertensión arterial**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Milagros Herrero Astorga

Madrid, 2015

R. 50.367

Facultad de Medicina de Madrid

T E S I S

para aspirar al Grado de Doctor.
=====

Bases farmacológicas experimentales para el
tratamiento de la Hipertensión Arterial.
=====

Contribución al estudio experimental
de las acciones hipotensoras de las
Hojas de Olivo. Veratrum album
Rauwolfia serpentina y Tetractilamonio.
=====

D^a . Milagros Herrero Astorga
Cursos 1951-52. 1952-53. 1953-54.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315013485

T O M O 1º

- S U M A R I O -

Dedicatoria
Introducción

PARTE GENERAL

I.- Hipertensión arterial - Definición - Etiopatogenia - Clasificaciones - Orientaciones generales del Tratamiento.

PARTE EXPERIMENTAL

II.- Antecedentes experimentales - Reguladores neurohumorales
Hipertensión experimental - Hipotensión experimental.

III.- Material y métodos.

IV.- Experimentos y ensayos realizados con las drogas - Hojas de Olivo - Veratrum album - Rauwolfia serpentina - Tetractilamonio.

V.- Discusión e Interpretación de resultados y CONCLUSIONES.

T O M O 2º

S U M A R I O

Album de Gráficas seleccionadas recogidas en los experimentos y ensayos realizados con las drogas hipotenseras
Hojas de Olivo - Veratrum album - Rauwolfia serpentina y Tetractilamonio.

DEDICATORIA

=====

=====

=====

A mis hermanos:

A quienes debo mi formación
cultural, unida a todas las
ternuras familiares.

Madrid 30 abril 1.954

I N T R O D U C C I O N

=====

=====

=====

INTRODUCCION

5

En éste solemne momento culminación de mi vida universitaria, en el que sólo contando con la benevolencia de éste Alto Tribunal me atrevo a presentar éste trabajo a su juicio: Quiero testimoniar públicamente una vez más, mi agradecimiento perpetuo a mis maestros, a los que lo fueron durante nuestra vida escolar y a los que despues de ella me han seguido enseñando, en la clínica y en la práctica diaria, con optimista y deportivo entusiasmo docente, tanto por las materias que me dieron a conocer como por el cordial afecto con que me acogieron.

He de hacer especial mención en el presente trabajo experimental, de mi gran reconocimiento y gratitud al ilustre maestro de la Farmacología y de tantos otros saberes y bondades, Profesor Dr. D.B.L. Velázquez.

Director del Instituto de Farmacología Experimental del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, por la Dirección de és-

ta Tesis y la realización de la misma, dentro de sus magnificas y modernas instalaciones, y sobre todo por sus sabios consejos y orientaciones tanto bibliográficas como de índole experimental y el aliento en los momentos áridos, con su prudente experiencia que ha hecho posible su realización durante los Cursos: 1951-52; 1952-53; 1953-54, secundado por el Dr. Fdez de Soto Morales y el equipo científico de la Sección de Farmacología del Instituto J. C. Mutis, a todos los cuales les reitero mi emocionada gratitud, y ofrecimiento de recíproca colaboración.

En la compleja cuestión del Tratamiento de la Hipertensión Arterial se destacan las discusiones acerca de la actividad, eficacia y correspondiente inocuidad de los tratamientos farmacoterápicos y en este campo tan antiguo y tan moderno, en tanto no dispongamos más que de "teorías mosaico" para explicar la etiología del síndrome hipertensivo, es en el que hemos trabajado aportando una modesta contribución, al estudio experimental de los efectos de las drogas conocidas como hipotensoras sobre la presión arterial, en animales normales y aparentemente sanos en varias condiciones experimentales.

Para ello hemos empleado gatos y perros íntegros y decapitados, atropinizados y ergotaminizados sometidos a dos anestесias distintas, Eter sulfúrico por inhalación y Solución de barbitúricos por vía intravenosa a los cuales se les han inyectado también por vía intravenosa Extracto de Hojas de Olivo y Soluciones con los alcaloides totales del Veratrum album y de la Rauwolfia serpentina, tratando de tener una orientación de sus características diferenciales, y haciendo algunas experiencias en blanco con los anestésicos y con los líquidos extractivos a más de las orientaciones experimentales acerca de las acciones de la decapitación o descerebración y destrucción del bulbo para eliminar los sistemas reguladores centrales y el empleo de la atropina como paralizante parasimpático periférico y de la Ergotamina como paralizante simpático periférico.

En la Parte Experimental.

Las experiencias se refieren a los Extractos de hojas de Olivo y a las Soluciones de alcaloides totales de Veratrum album y Rauwolfia serpentina de los cuales se dá un resumen en el capítulo Material y Métodos.

Se han hecho muchísimos experimentos y ensayos y se han ido perfeccionando y repitiendo aquellos que daban un dudoso resultado habiéndose seleccionado de las numerosísimas gráficas recogidas las que resultaron más demostrativas y de efectos didácticos para poder deducir conclusiones orientadoras.

Estas Gráficas se han agrupado separando las pruebas de Orientación Experimental, Pruebas en Blanco, según la droga hipotensora empleada para su obtención y en el grupo figuran las que registran las diferentes modificaciones que imprimen a la acción básica hipotensora las diversas condiciones experimentales que introducimos a voluntad en el ensayo.

Todo ello vá precedido de unas ligeras nociones que comprenden la parte general con el siguiente sumario.

TOMO 12

PARTE GENERAL

I

Hipertensión Arterial - Definición - Etiopatogenia
Clasificaciones - Orientaciones generales de tratamiento

HIPERTENSION ARTERIAL

DEFINICION - ETIOFISIOPATOGENIA. CLASIFICACION. La hipertensión arterial sigue costando a la humanidad, un pesado tributo de sufrimientos y de vidas. Acompaña al hombre en su marcha ascendente en el plano del progreso ya que tan doloroso tributo aumenta paralelamente al triunfo y expansión de aquel. Basta recordar que la morbilidad y mortalidad debidas a ella y sus enfermedades acompañantes, es superior a la de todas las otras enfermedades juntas, en el adulto; que ella computa el 25 % del la mortalidad despues de los cincuenta años de edad y que la muerte de los hipertensos es diez años más prematura que la de las demás personas.

Esto justifica que siga siendo un tema de permanente actualidad, tanto para el fisiopatólogo como para el clínico, empeñados en aportar hechos y datos que nos permitan resolver las incógnitas que aun plantea la hipertensión arterial; particularmente en lo referente a su etiología y fisiopatología, todavía no completa y satisfactoriamente aclaradas. El médico

práctico, a su vez, se inquieta y trata de procurarse concepto claro y lo más real posible sobre problemas, tan importantes para llegar a cumplir con eficacia su alta misión al lado del enfermo.

En este sentido, trataremos de exponer, como antecede en la forma más clara y esquemática posible los hechos definitivamente conocidos y las hipótesis mas solidamente fundadas.

DEFINICIÓN.— La hipertensión arterial, enfocada con criterio fisiopatológico puro, es una elevación permanente o paroxística de la tensión arterial máxima por encima de su cifra normal (150 mm en el adulto), acompañada de una variación similar de la tensión mínima, conforme a la naturaleza de su causa determinante o desencadenante, según veremos.

Esta elevación de la tensión arterial, dados los graves cambios hemodinámicos que ella comporta, promueve una serie de trastornos: psíquicos, neurológicos, viscerales y metabólicos; funcionales y lesionales, con sus correspondientes manifestaciones objetivas y subjetivas; todo ello en relación con su modalidad, causas concurrentes y evolución.

No se la puede, pues, considerar y estudiar como un fenómeno aislado

dentro del consenso orgánico, sino como un estado morboso en el cual participa todo el organismo y la personalidad misma del paciente.

Semiológicamente, se nos presenta como un sintoma de inestimable valor diagnóstico y pronóstico; pues se comporta como un "sintoma eje" en derredor del cual se agrupa una constelación de síntomas-expresión de los trastornos ya mencionados- de lo más variable en cantidad y calidad, conforme a la intensidad de la hipertensión y de las alteraciones funcionales que la acompañen, ya propios o de las afecciones desencadenantes. Y como un "sintoma guión", porque conforme a sus características según se verá en la correspondiente clasificación, nos sirve de guía para el diagnóstico y pronóstico.

Y, finalmente, enfocada con criterio clínico, la hipertensión se presenta como un "síndrome", es decir, un conjunto de síntomas íntimamente correlacionados porque dependen de un mismo mecanismo fisiopatogénico, que trataremos de demostrar. Síndrome diversamente configurado que puede presentarse solo, aislado, constituyendo un estado mórbido con individualidad, tal la hipertensión esencial, o ya acompañado de las más dispares enfermedades

FISIO-PATOGENIA.

La hipertensión puede depender solo de alteraciones vasculares como las ateromatosis y arterioesclerosis y de causas nefrógenas. Desde Vázquez va tomando más importancia la teoría suprarrenal de la hipertensión con la intervención más o menos pronunciada de la constelación endocrina. (Tiroides, Gonadas, Páncreas) con la Hipofisis como centro que libera Vasopresina y regula las secreciones de los demás.

Al lado de éstos factores endocrinos se han estudiado bien. Substancias renales presoras y Centros vaso-motores diencefálicos. (Karpplus 1927 al excitar faradicamente el suelo del III ventrículo se producía una marcada hipertensión aún en ausencia de las suprarrenales, acompañada de midriasis, secreción sudoral y lagrimeo - Houssay).

También se ha logrado hipertensión inyectando polvo de Kaolin en la cisterna cerebelo-medular pero ésta hipertensión no aparece si se elimina previamente el riñón (Braun-Menéndez) y se interpreta como debida a un estímulo irritativo de los centros vaso-motores por el

polvo de Kaolin.

Substancias presoras renales:

En 1898 Bergman describió una substancia renal de tipo hipertensor, la RENINA. En 1934 GOLBELATT produce la isquemia del riñon con una pinza de su invención y se observa la producción de substancias hipertensoras en el riñón isquemiado.

Para explicar la formación de renina surgen dos tendencias: 1ª Houssay 1943 - Sostiene que no es la renina la causa directa de la hipertensión, sino que ésta renina en acción fermentativa sobre una globulina del plasma HIPERTENSINOGENO daría lugar a la HIPERTENSINA que es la verdadera substancia presora que fué asilada y purificada por EDMAN de Stokolmo y que se libera en ondas cuando disminuye la tensión diferencial.

Esta hipertensina se destruye en ciertos órganos (riñón, hígado, bazo) y en el mismo plasma sanguíneo.

La acción hipertensinasa es de naturaleza aminopeptidásica.

Se encuentra al parecer dentro de los hematies pues tras la hemo-

tisis aumenta la hipertensinasa en la sangre.

En ciertas plantas el contenido de hipertensinasa es mayor que el de los tejidos animales y en inyección intravenosa pueden prevenir la hipertensión que producen las inyecciones de renina é hipertensina (B.L. Velázquez).

2º Bing y Zucker 1943 = Dicen que en el riñón isquémico y por tanto anoxémico tienen lugar procesos enzimáticos descarboxilantes de amino - ácidos, quedando libres aminas hipertensógenas.

En el riñón normal y con otros enzimas aerolinas se inactivan estas aminas hipertensógenas produciéndose amoniaco y también con ello quedaría explicado que en el riñón isquémico está disminuída la producción de amoniaco.

En la producción de la hipertensión pueden dominar factores endocrinos, factores del sistema nervioso central, diencefálico bulbar y factores renales hipertensina y vasculares angiotonina.

Alteraciones vasculares y de irrigación periférica.-

La descripción de Raynaud de la gangrena simétrica de las extremidades destacó la importancia de las perturbaciones de la circulación periférica de origen funcional, con reacciones anormales del sistema vasculo-nervioso ante agentes habituales como frío, traumas, infecciones. En las que está implicado el simpático (ganglios y sistema periférico).

Hay que revisar el concepto de que la hipertensión es consecuencia de un aumento de las resistencias periféricas, pues esto solo ocurre cuando la presión diastólica está aumentada.

La presión sistólica no indica nada sobre las resistencias periféricas.

En la insuficiencia aórtica la presión sistólica está elevada y la presión diastólica baja por reflujo del ventrículo y escasas también las resistencias periféricas (B.L. Velásquez).

En los basedowianos la sistólica puede estar aumentada pero la diastólica es siempre baja con circulación acelerada y resistencias periféricas disminuídas.

Vemos que.- han variado mucho los conceptos sobre la patogenia de la hipertensión esencial. Unos consideran que la hipertensión es de génesis diversa, probablemente múltiple, dependiendo de factores clasificados como neurogénicos, cardiovasculares, endocrino, y renales.

Entre ellos, la participación del sistema nervioso fué considerada ya hace tiempo como especialmente importante, aunque no se ha presentado ninguna explicación adecuada del mecanismo por el cual podría ejercer este efecto.

En la experiencia de los autores, dos observaciones señalaban directamente la participación del sistema nervioso central en esta enfermedad. Dichas observaciones fueron: 1º, el síndrome diencefálico hipertensivo; y 2º, la demostración de una substancia presora en el líquido ventricular cerebral de pacientes con afección hipertensiva.

Al revisar estudios anteriores, los autores señalan que se ha producido en perros hipertensión transitoria e inestable mediante el establecimiento de isquemia cerebral. Una forma crónica relativamente

estable de hipertensión neurogénica fué provocada añadiendo a los efectos de la isquemia cerebral la estimulación prolongada del suelo del cuarto ventrículo. Estudios recientes complementan esta observación y demuestran la existencia de barorreceptores cerebrales que alteran la presión arterial en respuesta a modificaciones de la presión del líquido céfalorraquídeo intracraneal.

Otros experimentos demuestran, en los vasos cerebrales, quimiorreceptores que responden homeostáticamente a diversas drogas vasoactivas.

El curso de algunos de los últimos experimentos llamó la atención sobre la existencia de otro mecanismo nervioso central que actúa sobre la presión arterial. En otros trabajos³⁰ describen los autores observaciones y experimentos de circulación cruzada en perros con la médula espinal seccionada por debajo del sexto segmento cervical y con ambos vagos seccionados en el cuello.

Estos estudios confirman la liberación en la sangre de una sustancia vasopresora después de la estimulación del cabo centrípeto del vago.

Se ha demostrado que esta sustancia es distinta de la adrenalina, arterenol (noradrenalina), renina, angiotonina y pitresina. Su actividad es aumentada por grandes dosis de cloruro de tetraetilamonio e inhibida y finalmente abolida por la l. hidrazinoftalazina (C.5968).

Esta droga inhibe también la acción presora de la serotonina.

Mediante una estimulación apropiada, el cerebro puede actuar como un órgano endocrino, liberando una sustancia presora en la sangre.

Concuerdan con esta hipótesis las propiedades terapéuticas de un derivado de la etalazina (C-5968) en el hombre y el perro con hipertensión de diversos orígenes.

Experimentos en perros anestesiados en los que se había efectuado la simpátocolisis con piperoxan, priscolina o cloruro de tetraetilamonio, demuestran que después de la estimulación centripeta del nervio ciático seccionado, se produce la liberación de la sustancia cerebral vasopresora.

Parece probable que la activación de este mecanismo es una respuesta común a muchas formas de estimulación nerviosa.

Según el Profesor Simenez Diaz.— Resumiendo el estado actual de la cuestión vemos que hay hipertensiones claramente debidas a la sobreproducción de una substancia hipertensinogena, como en el caso del feo-
cromocitoma y otros tumores suprarenales capaces de producir el síndrome adrenalsimpático, hipertensiones paroxísticas y también en los casos de hipertensión nefrogénica por aumento en el plasma de hipertensina. En las llamadas esenciales es posible que exista un aumento de producción de substancias hipertensinas, pues hay que tener en cuenta que cuando el organismo ha de regularse a una presión mas alta, cualquiera que sea la causa, solo puede hacerle poniendo en marcha los factores que integran los mecanismos neurógenos y hormonales de regulación.

CLASIFICACIONES.- Según el profesor JIMENEZ DIAZ

TAKATS, KEYER y KEETON las clasifican en tres grandes tipos: renales, nerviosas y endocrinas, y dentro de la etiología renal separan las formas parenquimatosas y vasculares.

- | | | | | |
|--------------|---|------------------------------|---|----------------------------------|
| | { | Parenquimatosa. | { | (Por glomerulonefritis. |
| | | | | (Por pielonefritis. |
| | | | | (Por obstrucción urinaria. |
| | | | | (Por tumor renal. |
| | | | | (Por amiloidosis renal. |
| | | | | (Por riñón poliquístico. |
| | | | | (Por riñón hipoplástico. |
| Renal..{ | | | | (Por arterioesclerosis. |
| | | | | (En la enfermedad de Burger. |
| | | | | (Por periarteritis. |
| | | | | (Por infarto de riñón. |
| | { | Vascular..... | { | (Por lupus eritematoso. |
| | | | | (Por intoxicación plúmbica. |
| | | | | (Por artenosis ístmica de aorta. |
| Nerviosa.... | { | (Tumores cerebrales. | | |
| | | (Poliomielitis bulbopontina. | | |
| | | (Por alteraciones psíquicas. | | |
| Endocrina.. | { | (Basofilismo hipofisario. | | |
| | | (Tumores suprarrenales. | | |
| | | (Hipertiroidismo. | | |
| | | (Tumores del ovario. | | |
| | | (En la menopausia | | |
| | | (Obesidad | | |

El profesor JIMENEZ DIAZ simplifica la clasificación dejándola en los grupos como un "memorandum" de las posibles causas de hipertensión.

1º Hipertensión de Bright: Que acompaña a las afecciones comprendidas dentro de las nefritis o esclerosis renales incluidas dentro de la enfermedad de Bright o neftropatías médicas.

2º Hipertensión renal o urológica: Comprendiendo todos los procesos desde las pielonefritis, tumores renales, riñón poliquístico hidronefrásis, oclusión de vasos renales.

3º Hipertensión suprarrenal: En forma paroxística o permanente con tumor suprarrenal o con el síndrome adrenogenital.

4º Hipertensión hipofisaria: Hipertensión con basiofilia hipofisaria

5º Hipertensión angiopática: Sífilis, plomo, arteritis reumática, panarteritis nudosa.

6º Hipertensión con paraincretomas: (miomas, próstata).

7º Hipertensión esencial: De causa oculta o criptogenética evaluándose, la participación del factor constitucional y herencia desequilibrada vegetativa y constelación endocrina.

CLASIFICACIÓN.-Las clasificaciones de los fenómenos complejos no sólo tienen un valor metodológico, de ordenamiento útil en la práctica, sino que también contienen un valor conceptual; sobre todo si se las ordena teniendo en cuenta diversos puntos de vista.

Nosotros hemos enfocado su clasificación con criterio clínico, pero desde tres puntos de vista: Etiopatogénico, Semiológico y Clínico, propiamente dicho.

CLASIFICACION ETIOPATOGENICA.- Tienen en cuenta la causa originaria o desencadenante de la hipertensión y su correspondiente mecanismo. Conforme a esto, las hipertensiones pueden dividirse en dos grandes grupos: I) esencial: II) sintomática.

I. HIPERTENSIONES ESENCIALES.- Las que no son determinadas por otras enfermedades o causa distinguible, fuera de una especial disposición constitucional; por lo que también se conoce a este tipo de hipertensión con las siguientes denominaciones: primitiva, constitucional, genuina, hiperpiesia y enfermedad hipertensiva. Conforme a su evolución se distinguen dos formas:

1) HIPERTENSION BENIGNA, de marcha lenta y serena; que puede ser: a) solitaria, y b) sindrónica, según se presente acompañada o no de síntomas subjetivos diversos y bien conocidos.

2) HIPERTENSION MALIGNA, de marcha rápida y tómentosa, y que comprende, según su configuración sindrónica; a) H. maligna, propiamente dicha (Keith, Wagener y Kernohan); b) H. malignizada (Riser) y c) H. maligna por nefrosclerosis (Volhard y Fahr).

II. HIPERTENSIONES SINTOMÁTICAS.- Las que parecen determinadas por enfermedades diversas; pero que en realidad, según veremos sólo actúan como "causas desencadenantes" que tienen la particularidad de alterar el "mecanismo regulador" de la presión arterial, por lo que también se les puede denominar; secundarias, deuteropáticas o conforme a las enfermedades desencadenantes, base de la siguiente subdivisión:

1) NEFRÓGENAS, dentro de las que figuran todas las afecciones renales que alteran, por los trastornos funcionales y lesionales que producen, el "mecanismo regulador"; a) nefropatías isquémicas agudas; b) nefropatías isquémicas crónicas y c) nefropatías isquémicas

quirúrgicas; prerrrenales, renales y postrenales.

61-95
25 10

2) **CARDIOVASCULARES**, en las cuales las cuasas desencadenantes son las siguientes afecciones cardiovasculares que tienen la particularidad, por sus trastornos hemodinámicos y reflexígenos de alterar el mecanismo regulador; a) estenosis de la aorta; b) estrechez aórtica, adquirida y congénita; c) enfermedad de Hodgson; d) esclerososis de la aorta; e) cardiopatías crónicas (pulso lento y cardiosclerosis); f) arteritis mudosas y tóxicas.

3) **ENDOCRINOGENAS**, las desencadenadas por afecciones que asientan y producen hiperfuncion en las glándulas endocrinas que desempeñan un papel fundamental en el "sistema regulador"; a) hipofisarias; E, de CUSHING acromegalia, adenomas y otros tumores; b) suprarrenales: hiperfunción medular (feocromocitomas, paragangliomas etc.); hipercorticalismo (E, de CUSHING, síndromes viriloides, tumores etc.); c) complejas; menopausia, eclampsia, mioma uterino, hipertrofia de próstata.

4) **NEUROGENAS**, las desencadenadas por las afecciones que asientan en los centros simpáticos determinando estímulos vasoconstrictores ge-

nerales, hecho inicial en el desequilibrio del "sistema regulador".

Entre ellas se catalogan; a) distonía vegetativa simpácticotónica; b) hipertensiones centrógenas; psicógena (neurosis de angustia, emoción etc. central psíquica, meningoencefalítica (central-mecánica) y diencefalopáticas (central lesional o tóxica); c) distonía de los presorreceptores; d) neurinoma de los amputados.

CLASIFICACION SEMIOLOGICA.- Se basa en algún síntoma objetivo relevante o en las características de los valores tensionales; por consiguiente, cada uno de sus tipos tiene el valor de signo diagnóstico y pronóstico, en relación con la patogenia y el resto de la sintomatología. Las mas prácticas son las que se basan en:

I. COLORIDO DE LA PIEL. - 1) H. roja, y 2) H. pálida. La primera no solo corresponde a la hipertensión constitucional benigna, como señaló VOLHARD sino tambien a la E, de CUSHING, a la diencefálica con poliglobulia, a la de la menopáusica, etc; y la segunda comprende además de la H, maligna por nefrosclerosis, la H. maligna p.d. algunas paroxismales, la de la estrechez aórtica etc.

273 97¹⁸

Esto sin contar los casos, no raros, de H. maligna que son rojos y de H. benigna que son pálidos.

II. SEGUN LA INTENSIDAD DE LA TENSION MÁXIMA.- 1) H. moderada, con máxima entre 150 y 190 mm. 2) H. alta, con máxima entre 200 y 250 mm. 3) H. muy alta con máxima por encima de 250 mm. Por lo general las H. muy altas, por ello sólo, implican mal pronóstico; mientras que en las otras, éste se halla determinado por la sintomatología concurrente.

III. SEGUN EL COMPORTAMIENTO DE LA TENSION MINIMA.- Se basa en el conocido índice de LIAN, conforme al cual la tensión mínima, en estado normal, es igual a la mitad de la máxima más uno. Ocurren así, tres posibilidades a tipos tensionales;

1) HIPERTENSIONES PARALELAS, cuando la mínima es igual a la mitad de la máxima. Esto indica que no hay estasis (insuficiencia circulatoria), ni plétora hídrica (insuficiencia renal), ni panarteriolitis (H. maligna); en general buen funcionamiento circulatorio renal.

2). Hipertensiones convergentes, cuando la mínima es mayor que la mitad de la máxima; lo que acontece, como hemos dicho, siempre que

28498

exista; estasis por insuficiencia cardíaca; hidremia por insuficiencia renal aguda o crónica; plétora notable, como en la hipertensión benigna en vías de malignización o con poliglobulia de GAISBOCK etc. y en la hipertensión maligna, según lo señaló FISHBERG al distinguir como uno de sus signos una tensión mínima superior a 130 mm.

3) Hipertensiones divergentes, cuando la mínima es menor que la mitad de la máxima. Esto significa que la capacidad del árbol arterial es mayor que la cantidad de su sangre circulante, lo cual acontece en la hipertensión acompañada de esclerosis aórtica y de los gruesos troncos, en la H. de la E de HODGSON, y en la H. del pulso lento permanente.

IV. SEGUN LA SINTOMATOLOGÍA.- Conforme a esta característica, la hipertensión puede presentarse en dos formas;

1) Solitaria, así denominada porque el examen clínico no comprueba nada más que la elevación de la tensión, lo que acontece en las hipertensiones benignas en su comienzo y en algunas neurogenéticas.

2) Síndrómica, cuando está acompañada por su cortejo sintomático propio, como en las H. esenciales o por los síntomas de la enfermedad

desencadenante, en las sintomáticas.

6594
29 2.

CLASIFICACION CLINICA.- Tiene en cuenta las características sindrómicas y evolutivas, admitiendose así, las siguientes formas:

- 1) **Paroxística** la mayoría de las hipertensiones neurógenas y la suprarrenal.
- 2) **PASAJERA**, que se observa en las glomerulonefritis agudas, nefropatías quirúrgicas y algunas hipertensiones neurógenas.
- 3) **OSCILANTE**, así denominada porque la intensidad de la hipertensión sufre oscilaciones conforme a estados psíquicos, o sin causa aparente; como se observa en todos los hipertensos con fondo neuropático; distonías, neurosis de angustia, hiperhemotividad, depresión etc. Esto se ve muy claramente en las hipertensiones neurógenas, endocrinógenas y de la menopausia.
- 4) **PERMANENTE**, que comprende a todas las esenciales y las sintomáticas donde no existe un factor desencadenante factible de ser eliminado medica o quirúrgicamente.
- 5) **COMPENSADA**; cuando la hipertensión no determina alteración az-

306 100
21
guna funcional de significación; es decir, que el organismo se ha adaptado al régimen circulatorio por ella creado .

6) DESCOMPENSADA, cuando, por el contrario, ha llegado a producir alguna insuficiencia cardíaca, renal o vacular. Dentro de estos últimos se catalogan; espasmos arteriolares, hemorragias, eclipses cerebrales y edema cerebral, con su sintomatología correspondiente. Significa que la hipertensión ha empezado a comprometer seriamente la vida del enfermo.

7) COMPLICADA, siempre que intercorre otra enfermedad extraña a ella; diabetes, gota, infecciones, intoxicaciones, etc.; lo que ensombrece el pronóstico de cualquier hipertensión.

El tratamiento de la hipertensión se ha basado en : Alimentación adecuada. Dietas hiposódicas . Regulación y sedación de la vida. Psicoterapia. Terapéuticas más o menos específicamente hipotensoras.

Objetivos principales del tratamiento son:

- I.- Eliminar, si es posible sus causas, en una serie corta de posibilidades: hipertensión arterial de origen urológico: riñón poliquístico unilateral;
 - II.- Descender el nivel tensional; y
 - III.- Reducir los síntomas subjetivos.
- I. En el tratamiento etiológico, o de eliminación de las causas, aparte de la faceta cruenta ya citada, queda la otra alternativa de tratamiento biológico-humoral, el cual se inició desde los fecundos trabajos de GOLDBLATT y col; que demostraron el origen renal de la hipertensión arterial confirmados y ampliados por las escuelas de PAGE y HOUSSAY, simultáneamente;

La isquemia renal, originaba la liberación de una sustancia: la renina, que pasaba a la sangre, y al conjugarse con una globulina genera-

da en el hígado: el hipertensinógeno, se engendraba una sustancia, ^{en los vasos} la hipertensina o angiotonina, que provocaba un incremento de las resistencias periféricas por vasoconstricción. Este esquema simple lo complica acertadamente SELYE (1951) con su concepto de que la hipertensión es una manifestación de su síndrome general de adaptación, y hace jugar papeles importantes al lóbulo anterior de la hipófisis y sus hormonas a la corteza suprarrenal y sus corticoides y al órgano efector o vasos, además del hígado y riñón dando un esquema que aproximadamente es el siguiente: haciendo por ahora abstracción de las sustancias liberadas en la pared arterial y de la serotonina, sustancia liberada por el cerebro como resultado de una estimulación aferente y causante principal de la hipertensión neurógena (PAGE). Y sabida la existencia de un fermento: la hipertensinasa que normalmente destruye la hipertensina se plantearon prontamente las distintas posibilidades que podrían alterar este complejo humoral, perturbándolo en alguna de sus partes y que diera por resultado la no producción de sustancias hipertensivas (MUÑOS y col.), y así se pensó:

1º- Supresión, disminución o inactivación de la renina 228

2º- Inhibir la reacción renina-hipertensinógeno. 33 24

3º- Disminuir la cantidad de hipertensinógeno; y

4º- Incrementar la actividad de la hipertensinasa o administrar sustancias de actividades afines, habiéndose dedicado especial atención a los procedimientos 1º y 4º.

Se pensó que si la isquemia de un riñón producía hipertensión en el otro riñón, se habría de formar también una sustancia que contrarrestara estas sustancias hipertensivas, incluso se llegó a pensar por GROLLMAN (1945) que la hipertensión no era la consecuencia de la producción de sustancias hipertensivas, sino debida a la ausencia de sustancias hipotensoras que dejaban de producirse al isquemiarse el riñón. Lo cierto es, que, ya desde 1940 en una serie de experiencias practicadas se intentó tratar a los hipertensos por la administración oral y parenteral de extractos renales. Estos ensayos también fueron realizados por PAGE col. los cuales atribuyeron los efectos hipotensores que en algunas ocasiones encontraban con estos extractos (extrac-

tos de histamina) al contenido de los mismos en hipertensinasas; si bien poco mas tarde SCHALE pudo comprobar que la inactivación de la hipertensinasa no modificaba la acción de los extractos. Todos estos ensayos que en el animal^{de} experimentación tuvieron resultados escasamente superponibles e irregulares, han fracasado rotundamente en el hombre incluso administrando cantidades astronómicas de extractos de riñón, equivalentes a 50 kilogramos diarios y por vía oral (GOLBRING y CHASIS); y así se ha sugerido que^{la} acción de los extractos administrados parenteralmente se debía a una acción inespecífica pirógena, provocasen o no elevación de la temperatura, ya que la introducción de una sustancia extraña provoca una reacción local en general y además porque se comprobó que al purificarlos y reducir su efecto local disminuía conjuntamente su acción depresora; de ahí que PAGE (1952) recomiende en el tratamiento de la hipertensión arterial el uso de pirógenos, el emplea un pirógeno soluble bacteriano (Pyromen de Baxter), y lo administra en inyección intravenosa disuelto en 200 c. c. de solución salina fisiológica, en cantidad suficiente para provocar

una elevación de la temperatura de 38,3 a 38,9° diariamente durante una serie de días; pero la suele aparecer habituamiento al pirógeno al cabo de unas semanas y ya no dá buenos resultados.

WAKERLIN observó que conejos, perros y cobayas inyectadas con renina -que es una proteína- de otra especie animal, desarrollaban en su suero una sustancia que también es una proteína análoga a un anticuerpo, antienzima o antihormona, que bautizaron con el nombre de antirrenina, la cual neutraliza el efecto presor de la renina administrada intravenosamente. Estos resultados no se han transferido todavía a la clínica humana, ya que una dificultad previa es que sería necesario inyectar primeramente renina heteróloga, puesto que la renina humana administrada intravenosamente al hombre es incapaz de provocar la producción de antirrenina.

Posible Actuación sobre el sistema renina hipertensina.-

Según el profesor JIMENEZ DIAZ. Hay nuevas esperanzas terapéuticas a base de los actuales conocimientos acerca de la intervención del riñón en la regulación de la presión arterial.

Se podría actuar o habituando al sujeto a la acción de la renina, o disminuyendo el hipertensinogeno y destruyendo la hipertensina o antagonizandola.

No es posible desensibilizar para la renina más que en el animal experimental pero no en la hipertensión negrozona en la que no se produce ninguna habituación lo cual indica que la renina no tiene acción antigenica.

Tampoco es posible actuar sobre el contenido del hipertensinogeno del plasma pues está producido por el hígado y no contamos con otro metodo de disminuirlo que el combinarlo con la renina, que reduce la hipertensina si la renina que inyectamos es activa para la especie y si no no tiene efecto.

También podría lograrse la destrucción de la hipertensina por el

37 2318₂₈

suministro de fermentos hipertensinasa extraído del riñón de animales y cuya acción se ha probado por la experimentación en animales y su producción en el riñón normal.

El animal nefrectomizado carece de hipertensinasa y es más sensible a la renina.

El efecto hipertensivo de pinzar un riñón, es menor cuando se ha extirpado previamente el otro.

Cuando se inyecta extracto de riñón en el animal hipertenso se obtiene un efecto hipotensor. Pero estos mismos extractos, no producen acción hipotensora en los animales normales y aun en los hipertensos el efecto es pasajero, no pudiendo basarse ningún tratamiento duradero y eficaz sobre estos experimentos.

PELIGROS DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS HIPOTENSORAS.- Todo descenso brusco de la tensión arterial tiene el riesgo de producir una isquemia en territorios defestuosamente irrigados. La introducción en terapéutica del hexametonio y de la apresolina (hidracino-ftalagina), drogas potentes en este sentido, debe hacer extremar las precauciones. GRIMSON, ORGAIN, HOWE, y SIEBER (J. Am. Med. Ass, 149, 215, 1952) han estudiado los riesgos que lleva anejo el tratamiento con dichas sustancias. Especialmente debe vigilarse la existencia de edema papilar y encefalopatía, (peligro de ~~detención~~ detención respiratoria por anoxia central), de alteraciones electrocardiográficas e historia de estenocardia (riesgo de producción de infarto de miocardio), de insuficiencia renal (posibilidad de desencadenar la uremia), etc. Se comenzará el tratamiento con dosis muy pequeñas y extremando la vigilancia, en los casos de hemiplegia o que presentan parestesias unilaterales. Toleran mal la medicación, y deben utilizarse dosis menores en su tratamiento, los pacientes previamente simpatectomizados. También es preciso tener cuidado con otras medidas terapéuticas y coadyuvantes. La restricción de sal durante el

tratamiento con hexametonio, a originado síndromes de depleción salina. La administración simultánea de barbitúricos y apresolina potencia su efecto hipnótico. En cuanto a la asociación terapéutica de hexametonium y apresolina, posee demasiados riesgos para que sea emprendida, sino es en condiciones experimentales de internamiento, en que puedan ser tratados eficazmente los accidentes que puedan surgir.

Según el profesor JINENEZ DIAZ.

"Todas las esperanzas por conseguir un tratamiento eficaz para la hipertensión no ha dado aun resultado definitivo, pues son escasos los enfermos en los que se logra un efecto fructifero, pero el problema esta abacado y la esperanza de lograr el verdadero camino esta en pié."

TOMO 12

PARTE EXPERIMENTAL

II

Antecedentes experimentales Reguladores neurohumorales

Hipertensión e Hipotensión experimentales

ANTECEDENTES EXPERIMENTALES FISIO-PATOLOGICOS

Reguladores neuro-hormonales de la Tension Arterial:

VIAS CENTRIPETAS.-Nervios Baro-sensibles. Solo se conoce un sistema especializado en la detección de las variaciones tensionales; los nervios de Hering y de Cyón-Ludwig.

Toda hipertension en la aorta • en la carotida, impresiona las terminaciones de estos nervios y desencadena una hipotension refleja compensadora.

Toda caída tensional en estos vasos provoca efectos inversos hipertension.

El nervio Cyon-Ludwig. Nace del plexo aortico de la aorta ascendente, cayado, y grandes ramas del cayado. Su trayecto inicial se confunde con el del pneumogastriico, pero alcanza aislado el bulbo.

El nervio de Hering. Nace del plexo del seno carotidico (horquilla o bifurcacion carotidia y origen de la carotida interna).

La excitación del cabo central de unos de estos nervios determinan:

1º.- Cardio-moderacion (freno)

2º.- Vaso-dilatacion de la circulacion general.

3º.- Reducción de la adrenalino-secreción.

4º.- Baja en la tensión arterial.

442 16

La sección de los cuatro nervios determina:

1º.- Cardio-aceleración

2º.- Intensificación de la vaso-constricción.

3º.- Adrenalino-secreción.

4º.- Elevación de la tensión arterial.

La importancia funcional no es la misma en los dos nervios. El nervio de Hering tiene más acción que el de Cyon y Lydwig.

NERVIOS SENSITIVOS QUE REGULAN LA TENSIÓN ARTERIAL. Frank y Leriche han demostrado que influyen en la tensión arterial los nervios sensitivos pero que no corrigen la hipertensión. Solamente los dos ya dichos tienen por función mantener la presión sanguínea a un nivel constante.

Como resumen de los multiples factores que regulan el equilibrio de la tensión arterial, en parte humorales y en parte neurales, en último termino será el substratum vascular el que marque la dirección tensional, indudablemente en conexión con las circunstancias agónicas y antagónicas

desencadenantes. Pero es posible que un mismo factor actúe en uno u otro 3 sentido, por ejemplo, la adrenalina, que en el estado de shock puede paradójicamente actuar como hipotensora. Aceptamos como síntesis del conjunto de influencias reguladoras las siguientes:

I.- Renina (fermento proteolítico de origen renal) de acción diurética que, con el hipertensinogeno o substrato-renina (α_2 globulina de origen hepático), forma la hipertensina.

II.- Substancia hipotensora de Grollman de origen renal (animales nefrectomizados y protegidos de la uremia por diálisis se hacen hipertensos). Del mismo modo, experimentalmente BRAUM MENENDEZ demostro que las ratas nefrectomizadas son mas sensibles a la doca. Esta substancia hipotensora tendria una acción similar a la hipertensinasa.

III.- V. E. M. (vaso-excimotor de Zwaiffach) de origen renal, en anoxia que actuaría potencializando el efecto de la epinefrina y, por tanto de caracter hipertensor.

IV.- V. D. M. (vasodepresomotor de Mazur) de origen hepático en anoxia y de constitucion similar a la ferritina y apoferritina, que actuaría relajando las metaarteriolas.

45 18

V.- Factores hormonales de la pared arterial (JIMENEZ DÍAZ) Angiotonina por un lado hipertensores del tipo arterenol, noradrenalina, y por otro hipotensor. (Las diferencias entre las epinefrina y el arterenol son muy importantes habiendo GOLDENBERG y col. hecho un estudio en este sentido muy demostrativo). La epinefrina tiene una acción, sobre todo, central, mientras que el arterenol es periférico y de carácter vasoconstrictor. En el feocromocitoma la elevación de la tensión se debe al aumento de arterenol en las formaciones cromafínicas, a diferencia de lo normal en donde domina la epinefrina).

VI.- La serotonina de origen plasmático o hipertensivo se produce en el coágulo sanguíneo y cuya composición es: creatina y sales sulfúricas de una amina que parece ser: 5-hidroxitryptamine.(PAGE).

VII.- Sustancias cerebrales desencadenadas tras la excitación del cabo central del vago de carácter hipertensivo, según TAYLOR y PAGE, las cuales son discutidas. La disparidad de criterios radica en lo siguiente: los autores americanos confirmaron la experiencia que consistía en que dos perros A y B, ^{que} están en parabiosis y al perro A se le excita

4 1 19

el cabo central del vago, en el perro B se produce una respuesta hipertensiva; pero mientras la escuela española considera que la substancia hipertensiva se forma en la propia pared arterial, la americana cree que su origen es en la propia substancia cerebral. Este punto de vista de TAYLOR y colaboradores no lo aceptan JIMENEZ DIAZ y col., ya que si así fuera, no tendría explicación de que, si a un perro le dividimos en dos partes, unidas solo por la médula, y sin anastomosis vasculares, sin embargo, en la mitad inferior tambien se produce respuesta hipertensiva tras la excitación del cabo central del vago, que, como es natural, corresponde a la parte media superior del animal. Por ello estas pretendidas substancias cerebrales hipertensivas no han podido ser confirmadas.

VIII.- Substancias presoras de Schröder encontradas en la sangre de los hipertensos, y que denominaron "pherentasin" (pher llevar, y entasin= tensión), y que corresponde a una amina posiblemente de origen renal y que sólo se encuentra en las hipertensiones renales, y no en las neurales ni endocrinas.

IX.- Efecto a frigore; el colapso brusco en los pe-

rrros producido por descenso de temperatura, máxime si este descenso se ha provocado por la inyección de suero salino intraperitoneal próximo a 0°, desencadena una respuesta hipertensiva, debiendo discutirse hasta qué punto no corresponde a influencias hemodinámicas. Este efecto no se frena por la vagotomía.

X.- La lesión del nervio depresor del seno carotídeo produce hipotensión.

IX.- Efecto hipetensor de la D.O.C.A. está en íntima conexión con la interrelación endocrina cortico-adreno-gonadal, muy bien representada esquemáticamente por el reciente trabajo de GRIBOF. Al parecer, el efecto hipertensor se realiza por la retención del sodio, y de ahí que sea similar al efecto hipertensor desoxicorticoesterona-sal y a la administración de soluciones salinas al 1%. Podríamos decir que existe un juego funcional hipófisis-adrenal-metabolismo electrolítico-factor hemodinámico-influencias-centrógenas-estímulos neurovegetativo y acción sobre el substrato arterial. Así, PRUST y col., han visto que el efecto hipotensor del clorhidrato de tetraetilamonio mediría en un hipertenso la actividad A.C.T.H.

47 50

HYMANS, BOUCKAERT y REGNIERS (1933), notificaron la trascendencia de los reflejos originados en los baro y quimiorreceptores vasculares, cuyo conocimiento histológico debemos a las notables investigaciones del Profesor FERNANDO DE CASTRO de Madrid.

Con posterioridad establece LATNER que el seno carótideo controla la médula ósea y estimula, por vía refleja, los centros cerebrales reguladores de la sangre.

Quizás a este influjo se deba, al menos en parte, la hemorragia iterativa tardía en la herida operatoria accidental del seno carótideo.

Anderson y col. comprueban, en 1950, que la excitación de los quimiorreceptores en las carótidas y aorta, en las hemorragias, es la causa de las ondas de la respiración de CHEYNE STOKES.

LILJESTRAND señala, en 1951, que la acetilcolina es el mediador químico del cuerpo carótideo.

Sucesivamente fueron revelados vasorreceptores en diversas arterias del cuerpo. Se señalaron a nivel del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior (HEYMANS y ROMBAUX; FARBERT y SHU), de la arteria

hepática (REIN); de la arteria esplénica, WAELE y van de VELDE observaron que la excitación eléctrica de la arteria, esplénica elevaba la presión carotídea por reflejo vía vagal. SCHEINER logró idéntico efecto estimulando el nervio esplénico. TSCHERMGENCKI, variando las condiciones experimentales, confirma y amplía esos resultados señalando la existencia de vasorreceptores, esplénicos. MUNDO FUENTES (1947) investiga el reflejo presor originando en la compresión u oclusión de la arteria esplénica y atribuye a la vasoconstricción refleja la súbita cohibición de la tendencia hemorrágica en la fase previa de la esplenectomía. HOLTZ y SHUMANN señalan, en 1950, la relación entre el seno carotídeo y la contracción esplénica.

EL Profesor JIMENEZ DIAZ y MOLINA (1947) comprueban que la excitación del cabo central del vago determina vasoconstricción seguida de hipertensión arterial y aceleración de la coagulación, resultado que atribuyen a la liberación de un fermento "arterial" por la pared arterial, el cual actuaría sobre el plasma del animal, reaccionando con el hipertensogeno y dando origen a la arterohipertensión.

4946 32

Manifestando que durante la estimulación del vago la pared arterial tanto en la circulación general, como en los territorios vasculares ? aislados, libera noradrenalina, a la cual se debe, en parte prevalente la elevación de la presión sanguínea que dicha estimulación determina.

PAGE y CORCORAN invocan, en 1951, un determinismo similar a nivel de las arterias encefálicas, que llaman mecanismo vasopresor hormonal neurogénico para explicar la hipertensión arterial de origen cerebral.

PAGE estudia, en 1952, "el control humoral y vasomotor de los vasos sanguíneos". Admite que las sustancias que controlan el calibre de los vasos son de origen renal, suprarrenal y neural, y que los hay presoras y depresoras. El control de la reactividad de los vasos sanguíneos está integrado por un sistema altamente complejo, extensamente enraizado en ^{el} todo cuerpo, en cuya regulación desempeñan importante papel el sistema nervioso (señaladamente sus ganglios autónomos, los senos carotídeos los quemorreceptores cerebrales), el hígado y el riñón. Es la interacción de fuerzas estimuladoras y depresoras, actuantes sobre los vasos sanguíneos de responsividad cambiante, la que determina la circulación sanguínea y la presión.

HIPERTENSION EXPERIMENTAL.— Las inyecciones de sales potásicas en el diencéfalo e intracisternales ^{por vía subocipital} producen hipertensión, en la que se supone intervienen el simpático, suprarrenales e hipófisis. La sección de la médula espinal y de los nervios vagos en perros suprarrenalectomizados e hipofisectomizados en forma aguda, impide el aumento de la presión arterial. El bloqueo simpático-suprarrenal por la ergotamina en los hipofisectomizados impide la hipertensión.

La persistencia de uno de los factores: Simpático, Suprarrenales, o Hipofisis, permite la producción del aumento de tensión arterial, con menor intensidad que en los animales normales.

Las inyecciones repetidas de cloruro potásico en la cisterna reducen progresivamente la sensibilidad de los centros.

Las dosis elevadas de potasio originan paro respiratorio.

El potasio es un estimulante con el que se obtiene la hipertensión diencefálica.

Cuando se inyecta Novocaina intravenosa (simpaticolítica) a un Perro normal, de manera lenta, se produce una baja de tensión arterial que se sostiene por bastante tiempo sin que los mecanismos reguladores produzcan la recuperación casi instantánea de los valores de tensión arterial normal, que observamos después de la inyección de otras sustancias de una fugaz acción sobre el sistema adrenergico.

Cuando se inyecta cloruro potásico a un perro en pleno diencéfalo, se le produce una fuerte elevación de la tensión arterial, que está influenciada por el sistema adrenérgico, como lo prueba el que no se produce en aquellos animales a los que previamente se les ha hecho el bloqueo simpático-suprarrenal por la ergotamina, previa hipofisectomía y tampoco en aquellos a quienes se les ha destruido la médula espinal y seccionado los vasos suprarrenales.

Es decir, en aquellos en los que hemos eliminado los factores simpático-suprarrenales.

RATAS CON HIPERTENSION EXPERIMENTALNEFRECTOMIA TOTAL

En ratas se produce hipertensión (renal) pinzando una arteria renal (Cliford Wilson - Londres).

Cuando la hipertensión ha persistido durante ocho semanas, se extirpa un riñón.

Cuando la presión sanguínea se sostiene a un nivel estable, se extirpa el riñón del otro lado.

En 7 de las 10 ratas persiste la hipertensión.

NEFRECTOMIA y ADRENALECTOMIA TOTALES

En las ratas con hipertensión sanguínea (renal) producida por pinzamiento de una arteria renal y simultaneamente quitando el riñón y cápsula suprarrenal del otro lado.

Después de estar la presión en la línea base se extirpan el riñón que queda y la cápsula suprarrenal.

En todas las ratas desaparece la hipertensión.

PINZAMIENTO — NEFRECTOMIA y ADRENALECTOMIA TOTAL — Solución salina -1%.

Agua destilada.

En ratas con hipertensión sanguínea (renal) por pinzamiento de una arteria renal y simultaneamente extirpando el otro riñón y la cápsula suprarrenal. Después de ocho semanas de hipertensión, se quita el otro riñón y su correspondiente cápsula suprarrenal.

En los animales que reciben agua de la fuente se suprime la hipertensión.

En 7 de las 10 ratas que reciben solución salina 1%, hay hipertensión. Supervivencia 96 horas.

Efecto de la Suprarrenalectomía en el miembro nefrectomizado de un par de ratas en parálisis.

Se realiza una nefrectomía total en uno de los animales.

Se desarrolla en él hipertensión y retención de uréa.

La hipertensión desaparece por la total adrenalectomía del animal nefrectomizado.

- - - - -

Producción de hipertensión después de la implantación de DOCA en el par de miembros parabióticos, con nefrectomía y suprarrenalectomía totales.

Se practica la unión parabiótica de un par de ratas.

Se practica la nefrectomía y suprarrenalectomía a uno de los miembros.

Se produce hipertensión cuando se implanta a este animal DOCA.

(Acetato de deoxicorticosterona)

- - - - -

Estos experimentos prueban que la hipertensión renal experimental y la reno-prima tienen interferencias con el mecanismo reno-suprarrenal que regula la distribución de los electrolitos.

- - - - -

Las observaciones experimentales en animales prueban que la causa primaria reside en algún desorden del mecanismo renal suprarrenal - orgánico

o funcional - influenciado por el sistema nervioso hormonal, resultando una especie de Teoría mosaico con afirma Page.

Hipofisis-Suprarrenal y Ortosimpático.

Cuando se *extirpa* la porción medular de la *glandula* suprarrenal dejando la cortical, los animales supervivientes de la operación presentan cifras altas de tensión arterial, que se mantienen muchos días, sin reaccionar en bajar.

Cuando se implantan en un animal en el tejido subcutáneo trozos de glándulas suprarrenales extirpadas de otro, se produce en él una elevación de la tensión arterial, que permanece si el injerto prende y que desaparece cuando se ha absorbido la sustancia suprarrenal, en el caso de no prender el injerto.

Cuando se produce isquemia experimental con la consiguiente alteración del metabolismo de la *glandula* suprarrenal ya sea pinzando o ligando los vasos aferentes se produce una hipertensión permanente, mientras duren las condiciones de isquemia o anoxia parcial.

Cuando se inyecta desoxicorticosterona en animales normales no hay

variación en las cifras de tensión arterial.

57

Cuando inyectamos cortina en animales normales tampoco hay variaciones de tensión.

Cuando se practican estas inyecciones (mismas dosis) en animales suprarrenalectomizados. La inyección diaria de Cortina produce hipertensión permanente y después lesiones del riñón.

Diariamente la inyección de Desoxicorticosterona o la implantación subcutánea de "pellas" o "cristales" de la misma, en cantidades proximas a los 100 miligramos, producen hipertensión que evoluciona de manera análoga a la llamada hipertensión esencial, pues es inestable e influenciado por los medicamentos Hipotensores en los estudios experimentales, y por las emociones y espasmos en clínica humana.

HIPOTENSION EXPERIMENTAL.-

Se logra experimentalmente una hipotensión:

- a) Produciendo una hemorragia que disminuye la masa sanguínea.
- b) Utilizando sustancias como acetil-colina, pectona o histamina etc, y drogas hipotensoras,

Cuando la tensión baja se puede comprobar:

I.- Aceleración del corazón.

Marey estableció que el corazón latía cuanto más veloz cuanto menos resistencia tenía a vaciarse.

Esta aceleración depende de muchos mecanismos.

- 1º.- Nervioso.- Por supresión o disminución del tono vagal cardiomoderador y por la intensificación del tono cardio-acelerador que no está compensado por el freno vagal.

2º.- Humoral.- Por secreción de adrenalina en las suprarrenales por influencia de la hipotensión.

59⁵⁷ 13

Esta descarga de adrenalina responde en evidencia por la técnica de las anastomosis suprarreno-yugular. 19

Si se practica en el perro donador A una hipotensión por sangría se observa en el perro perfundido B una ~~hipertensión~~ hipertensión y una contracción esplénica intensa que testifica una abundante secreción de adrenalina.

Esta reacción adrenalínica suprarrenal se suprime cuando se hace una reacción bilateral de los nervios esplácnicos mayor y menor.

II.= Vaso-constricción correctora.

La experiencia de riñonirrigado con inervación intacta permite demostrar la existencia de una vaso-constricción como respuesta a una hipotensión.

La experiencia prueba que una hemorragia muy abundante es seguida de una vaso-constricción generalizada por adaptación del continente al contenido y es debido a dos factores:

1º. Nervioso= Por aumento del tono de los nervios vasomotores.

2º. Humoral= Por descarga de adrenalina.

III.= Recuperación de la primitiva masa sanguínea. Dos mecanismos participan en ello:

1º.-Drenaje del líquido intersticial. Que se demuestra por la dilución de la sangre de las hemorragias. La oliguria o anuria mantienen la masa sanguínea.

2º.-Acción de la circulación capilar. Una dilatación capilar inmoviliza una parte de la masa sanguínea y los diversos territorios capilares funcionan independientemente. Una vaso-constricción local ayuda a recuperar la masa sanguínea normal.

TOMO 12

III

MATERIAL Y METODOS

Drogas con acción hipotensora

59'

62

ACCION DEL EXTRACTO HOJAS DE OLIVO

EXPERIMENTACION ANIMAL.-

Su acción es producir una vasodilatación periférica por efecto muscular vasomotor. Tiene acción espasmolítica sobre el utero de cobaya, intestino de conejo, esófago de pollo, bronquios de cobaya.

Sobre el corazón aislado de mamífero produce vasodilatación de las arterias coronarias y no tiene efectos depresores.

No tiene acción acetilcolina sobre preparado de músculo de sanguijuela

El efecto específico hipotensor por inyección intravenosa lo hemos experimentado sobre perros, empleando anestesia de ETER por inhalación y de barbitúrico por vía intravenosa.

EXPERIMENTACION CLINICA.- En los sujetos normales con tensión sanguínea normal tiene acción hipotensora, pero en los hipertensos esta acción rebajadora de la tensión es mayor.

La repetición del tratamiento por reiteración de dosis no agota la acción de las hojas de olivo.

Administrando hasta cinco gramos diarios de Hojas en infusión o su extracto fluído se obtienen bajas de tensión que alcanzan 40 m.m. en la máxima y 20 m.m. en la mínima.

Estos descensos se sostienen algunos días después de cesar el tratamiento pero en la hipertensión esencial la presión sanguínea tiende a remontar otra vez rápidamente a su nivel patológico inicial, al cesar el tratamiento aunque si éste se continúa se estabiliza en una cifra inferior, con el consiguiente alivio de los síntomas subjetivos, como la cefalea, escotomas, vértigos, crisis vasculares.

En los enfermos con déficit renal muy pronunciado no se producen grandes modificaciones ni objetivas ni subjetivas, pero favorece la secreción renal con aumento de la diuresis. No aumenta azotemia y en general se tolera bien aunque en algunos produce diarreas.

El electro-cardiograma queda normal y hay mayor facilidad de circulación coronaria. Las pruebas de esfuerzo son más favorables, después de unos días de tratamiento con Hojas de Olivo. El pulso se lentifica ligeramente sin turbar el ritmo.

488
64 3

EXPERIMENTACION ANIMAL:

El extracto alcoholico de hojas de olivo. Produce en el animal integro ligeramente anestesiado con eter una visible acción hipotensiva debido a una vasodilatación periférica por mecanismo principalmente muscular, vagolitica, espasmolitica.

Produce sobre el corazón aislado vasodilatación coronaria con ligeros efectos depresivos. (No tiene acción sobre simpatico).

Produce efectos espasmoliticos sobre los organos de fibra lisa aislados (utero de cobaya, intestino de conejo, esofago de pollo) y manifiesta acción bronquio-dilatadora.

Favorece la excreción urinaria (vasodilatación?).

Produce efectos excitantes ligeros en parasimpatico-(simpatico-litica). Concentraciones en los cocimientos 3% 5% ingiriendo al día 100 c.c.

EXPERIMENTACION CLINICA:

En clínica: En sujetos normales. Despues de 10 días de tratamiento

baja la tensión arterial de 10 a 15 m.m. de mercurio, para la máxima, y de 4 a 8 m.m. de mercurio para la mínima.

Estas bajas permanecen varios días después de la habituación.

En clínica: En sujetos hipertensos por glomerulonefritis a los 25 días de tratamiento se registra una baja de la tensión arterial de 40 á 50 m.m. en la máxima y 15 a 20 m.m. en la mínima. Atenuando muchos de los trastornos subjetivos imputables a la hipertensión.

En hipertensos de hipertensión esencial los resultados son aun mejores, la mínima baja 20 á 30 m.m. y la máxima baja de 40 á 50 m.m. como en los anteriores.

En la hipertensión de la menopausia y en la de las arterioesclerosis los resultados son menores, 25 m.m. para la máxima y 10 m.m. para la mínima.

En algunos enfermos la presión tiene la tendencia a volver a subir

rapidamente a su nivel inicial patológico después de cesar la administración del medicamento y hay que establecer un tratamiento continuado que estabilice las cifras de la tensión en un nivel inferior.

La mejoría de los síntomas subjetivos es constante menos en los pacientes con pronunciado déficit renal.

La infusión de hojas de olivo se soporta y tolera bien, aunque a veces produce diarrea.

La ligera acción depresiva sobre el corazón (conejo) se debe a influencia sobre fibras miocárdicas. El pulso se lentifica. Las pruebas de esfuerzo son mejores después del tratamiento.

No se observan modificaciones en el electro-cardiograma. En los efectos de crisis ligeras de "angor pectoris" se mejoran desapareciendo las crisis, parece ser que la acción es más por mejora de la circulación coronaria, que por su efecto sobre la hipertensión.

67-91

El olivo no ejerce acción nociva alguna sobre el riñón si no que favorece la secreción renal, aumentando la diuresis. No aumenta la uremia azotemia, notandose tendencia a bajar cuando la tasa está elevada.

Se ha propuesto el estudio de los efectos sobre la viscosidad sanguínea.

CARACTERES BOTANICOS

485
68442

Olea Europea L. Familia de las Oliváceas. Forma arbustosa selvática variedad *oleaster* Hoff LK. y forma arborea cultivada variedad *sativa* Hoff L.K.

Composición química de las Hojas de olivo:

Manita.- Sustancia cerea.- Sustancia amarga = OLIVAMARINA.

Aceite esencial.- 0'04 %; Carótina.- Oleosterol.- (alcohol cristallizado).

Oleanol (fenol), Oleo-europeina (Glucosido) () D= - 127.

Sterobiosa ($C_{32}H_{50}O_4$) aglicon; Peroxidiasatasa - Tanino, Acido gallico. Vitamina D. Vitamina A; Saponina hemolitica; Alcaloide.

Las muestras analizadas han sido: Aceitunas verdes y negras de la variedad zarzaleño, de DOS HERMANAS (Sevilla) y aceitunas verdes y negras de TOLEDO.

Se han realizado cuatro analisis de todas y cada una de las muestras para obtener el valor medio.

Las hojas procedian de los mismos arboles y fueron recolectadas (noviembre 1950) al mismo tiempo que las aceitunas. Tambien se han realizado analisis de hojas de un olivo que lleva más de ocho años sin produci

69-443

fruto, procedente de MELIDA (Navarra), y, finalmente, se han realizado análisis de hojas de olivo procedente de DOS HERMANAS (Sevilla) recolectadas en el mes de abril, en el preciso momento de la floración del olivar, de las tres variedades típicas en la región: zorzaleña, gordeal y manzanillo.

CONCLUSIONES.- Los presentes ensayos no pueden dar lugar a conclusión alguna, sino a hipótesis de trabajo para iniciar un estudio sistemático. Son datos iniciales acerca del reparto de los elementos inorgánicos en el olivo para poder estudiar las quizás posibles influencias de dichos elementos en la fructificación.

Las muestras elegidas corresponden a tres grupos de localidades geológica y climatológicamente diferentes, pero los resultados demuestran que las diferencias halladas no son muy grandes.

% EN CENIZAS

70

444

9

Análisis de aceitunas:

	Cenizas	K	Mg	Ca	P	Mn	Fe
Aceitunas de Dos Hermanas . . .	1,21	44,8	6	4,5	6	0,005	0,05
Idem negra	1,17	41	4,1	6,5	5,1	0,005	0,05
Idem verde	1,25	46	8,3	2,8	7,2	0,005	0,06
Idem negra (pulpa)	1,54	—	3,1	10	5	0,005	0,02
Idem negra (hueso)	0,5	—	27	19	14	0,050	0,4
Idem verde (pulpa)	1,57	—	6,2	2,2	6,1	—	0,03
Idem verde (hueso)	0,58	—	9,5	18	19	0,045	0,18
Idem de Toledo	1,15	47	6	6	5,9	0,004	0,04
Idem verde	1,13	39	6,8	3,5	7,5	0,004	0,035
Idem negra	1,54	49	5,6	10	4,8	0,004	0,065

Análisis de las hojas:

Olivar de Dos Hermanas; Hojas

de rama con cosecha	3,6	19	5,4	14	3,1	0,01	0,07
-------------------------------	-----	----	-----	----	-----	------	------

71 945
Fe 10

	Cenizas	K	Mg	Ca	P	Mn	Fe
Olivar de Toledo: Hojas de rama							
con cosecha	3,4	13	3,7	7,	1,1	0,28	0,09
Idem id. sin cosecha	3,8	33	2	1,9	2	0,002	0,01
Olivar de Mérida: Hojas de rama							
sin cosecha	3,6	20	4	14	5,1	0,178	0,05

Análisis de las ramas:

Olivar de Toledo: Rama sin hojas							
que trajo cosecha	2,2	11	4,-	33	2	0,01	0,13
Rama que no trajo cosecha . . .	2,5	27	3,8	9	5	0,03	0,05

Análisis de las hojas de tres variedades de olivo:

Olivar de Dos Hermanas: Varie-							
dad Zorzaleño	4,8	51	2,7	20	1,0	0,027	0,2
Idem Gordeal	5,1	69	3,3	20	1,3	0,042	0,3
Idem Manzanilla	6,0	49	2,6	2,6	1,4	0,018	0,18

LOS COMPONENTES INORGÁNICOS DE LA ACEITUNA Y DE LAS HOJAS DEL OLIVO.-

Hace pocos años, en el Boletín del Instituto de Investigaciones Agronómicas (1935), Diaz Muñoz y Burgos Peña publicaron los resultados de múltiples análisis de aceitunas españolas, dando como cifras límites las siguientes:

Humedad	62,99 al 12,10 %
Cenizas	2 al 1 %

Y estos mismos autores, para los componentes inorgánicos dan las cifras siguientes:

CaO	0,145 a 0,009 %
P ₂ O ₅	0,221 a 0,005 %
MgO	0,047 a 0,005m%
K ₂ O	1,129 a 0,415 %

Para nuestros ensayos reducimos el contenido de los componentes inorgánicos a las cenizas y, por tanto, los datos antes consignados serán:

K	46,8	a	34,4	%
Ca	5,1	a	0,6	%
P	4,8	a	3,2	%
Mg	1,4	a	0,3	%

Ahora bien: dadas las características actuales de los estudios sobre fertilizantes, hemos creído de interés realizar el análisis químico de los anteriores elementos no sólo en las aceitunas, sino también en las hojas y ramas de olivo de diversos olivares, así como ampliar las determinaciones a los elementos hierro y manganeso.

También creemos fundamental el indicar con detalle los métodos analíticos seguidos, ya que para que tengan valor estadístico es necesario que sean siempre comparables.

MÉTODOS ANALÍTICOS EMPLEADOS.- Después de una selección y estudio de los métodos más apropiados para estas determinaciones, teniendo en cuenta la riqueza en los distintos elementos de las muestras en análisis, hemos adoptado los siguientes:

DETERMINACION DEL POTASIO.- Se trata de las soluciones problema con carbonato sódico; se filtra y lava con agua destilada. Al líquido recogido se añaden dos c.c. de ácido cloroplatínico al 2 por 100, y en cápsulas se evapora a sequedad al baño maria, procurando no llegar a una desecación excesiva pues, de lo contrario, se forma una costra que es difícil separar luego con alcohol. El residuo de la cápsula se toma con alcohol (25 c.c.) de 96% y se filtra a través de un filtro de pasta de vidrio. Se lava con alcohol hasta que el líquido que pase sea incoloro. El filtro con el residuo que contiene se deseca a 100° y luego se disuelve en 30 c.c. de CIH 1:1 caliente; se lava después con agua caliente y se juntan los líquidos recogidos. A esta solución o una parte de la misma se añaden tres centímetros de una solución reciente de cloruro estannoso (obtenida disolviendo 75 grs. de cloruro estannoso en 400 c.c. de CIH concentrado). Se produce una coloración amarilla parda que se mide al colorímetro, comparándola con la patrón de potasio.

DETERMINACIÓN DEL MAGNESIO.- Empleábamos una sol. tipo de 200 p.p.m.

de la cual se toman 2 c.c. que contienen 0,4 mgrs de Mg.-Cuando se empleaban soluciones más concentradas existían grandes variaciones de color durante el tiempo que duraba el análisis de las diversas pruebas.

De las soluciones problema se toman cantidades de líquidos que contengan de 2 a 4 mgrs. de cenizas disueltas. En algunas muestras se toma líquido que llegaba a contener 10 mgrs. de cenizas disueltas.

Como las cantidades de cenizas se corresponden en general con cantidades aproximadas de sustancias problema, se adopta para todos los ensayos de pruebas sucesivas una cantidad de líquido problema tal que corresponda a las cenizas de 0,2 grs. de sustancia calcinada.

A veces se presentan grandes precipitados de oxalato de calcio, y entonces es preciso emplear menor cantidad de problema, para evitar la posible absorción del color por el oxalato.

En general, el ajuste de colores se hacía por una segunda edición de palmitrato al final de cada serie de diez pruebas.

El procedimiento seguido es: Se toma una cantidad de líquido pro-

blema que contenga las cenizas de 0,2 grs. de sustancia calcinada; se añaden 10 c.c. de ClH 1/10 N; se diluye con agua destilada hasta 100 c.c.; se hierve y trata con 5 c.c. gota a gota, de oxalato de potasio al 10 por 100; se enfría y añaden 2 c.c. de fenolftaleína y se neutraliza hasta color rosa con NaOH 1/10 N; se hace desaparecer el color rosa con ClH 1/10 N y se valora con palmitato de potasio 0,1 N. El fin de la operación viene dado por el color rojo vivo, igual al de la solución tipo.

Las valoraciones se hacían en serie de diez pruebas y los colores se comparaban sobre un fondo blanco.

Se determinó también el Mg. gravimétricamente al estado de ~~prío~~fosfato, separando el Ca primeramente al estado de oxalato de calcio, y, como comprobación, también se empleó en muchos casos la colorimetría con el amarillo de titano, dando resultados en todo concordantes. DETERMINACIÓN DEL CALCIO.- La determinación es la misma que en el caso del Mg, pero sin llegar a precipitar con el oxalato de ~~potasio~~ y

77 440
16
valorando el palmitato. De la cantidad obtenida, conocido el valor de Mg, por diferencia se determina el de Ca.

Tambien en múltiples ensayos se determinó, como comprobación, el ion calcio por permanganimetría del oxalato precipitado, con resultados concordantes.

DETERMINACION DEL FÓSFORO.- Se emplea cantidad de liquido problema que corresponda a las cenizas de 0,2 grs. de sustancia calcinada, y como soluciones tipo, las de 20-15-10-5-0 p.p.m. de P.

Se toma la cantidad de problema requerida para que contenga las cenizas de 0,2 grs. de sustancia; si esta cantidad es menor de 5 c.c. se le añade agua hasta completar dicho volumen, y se pone en un tubo de ensayo. Se añaden 10 c.c. de molibdato amónico, y luego, exactamente, 2,5 c.c. de cloruro estannoso diluido recién preparado. Se comparaban luego los colores obtenidos con los de las soluciones tipo al colorímetro.

DETERMINACIÓN DEL MANGANESO.- Se emplea como reactivo la solución de

441
bencidina, y posterior alcalinización con sosa cáustica (15 por 100) ⁷⁸ 117

Las cantidades de sustancia empleada variaron entre 1 y 2 grs. y en algunos casos, para comprobar la existencia, casos dudosos, se tomaron cenizas de 5 grs. de sustancia.

La reacción es muy sensible, pero desaparece rápidamente; hay necesidad de preparar para cada problema dos soluciones tipo, que comprenden aproximadamente la cantidad de Mn que exista en el problema y poder comparar los colores.

Ordinariamente se toman como soluciones tipo las que tenían 5 y 2,5 p.p.m. de Mn.

DETERMINACIÓN DEL HIERRO.- Se emplea el sulfocianuro amónico, colorimetría clásica. De problema se toma la cantidad de liquido que contenga las cenizas de 1 g. de hojas de olivo, o de 10 grs. para la acetuna. La reacción se hace empleando siempre el mismo volumen de liquido, y la comparación al colorímetro, con soluciones tipo al 20-10 y 5 p.p.m.

VERATRUM VIRIDE (Americano)

Germitrina - Germidina - Neogermitrina

Producen hipotensión intensa y sostenida con bradicardia que puede modificarse por atropina y por sección de los vagos. No tienen acción periférica (espasmolisis) no son adrenolíticos ni bloqueadores ganglionares. No modifican las relaciones hemodinámicas pero a un nivel más bajo-tensional.

Tiene acción hipotensora central

Acción bradycárdica periférica.

Dosis = Protoveratrina 1 gamma por kilo. en el perro suprime la respuesta hipertensiva producida por la oclusión de ambas carótidas primitivas.

(Baroreceptores carotídeos)

La inyección venosa de 0,15 gamma por kilo y minuto, durante diez minutos reduce la presión arterial.

VERATRUM VIRIDE.- Ha sido usado mas de un siglo en forma de tintura y de extracto acuoso y tambien de polvo para el tratamiento de la hipertensión.

Durante los últimos seis años un número de preparaciones de veratrum biologicamente standardizadas han sido empleados en forma estable y completamente valorada la potencia del veratrum viride lo cual se expresa en unidades crow.

Cada tableta contiene 10 unidades y la dosis usual es de 3 á 6 tabletas diariamente.

VERILOID.- Esteres de los alcaloides en miligramos.

La dosis normal es de 8 a 20 miligramos de estos esterres.

La protoveratrina es un ester de alcaloide del Veratrum Album, la potencia se expresa en micro-gramos.

Para uso oral en tabletas se dosifica a 200 ó 500 microgramos en cada tableta.

La solución para uso intravenoso contiene 100 microgramos por c.c.

81

464
2

La dosis total por día es de 400 á 1.500 microgramos por día.

La administración comienza por 200 microgramos despues de cada comida y al acostarse.

Para administración intravenosa = 1 c.c. de solución con 100 microgramos, se diluyen en 10 c.c. de solución salina fisiológica.

La inyección se da despacio lentamente y se comprueba la presión frecuentemente.

Se suspende la administración cuando hay una bajada suficiente ó cuando hay manifestaciones tóxicas evidentes.

La dosis usual es de 50 a 150 microgramos.

La información concerniente a la clasificación a las varias preparaciones de veratrum.

465
21

82

D O S I F I C A C I O N

De los preparados de veratrum en U.S.A.

	<u>Dosis única</u>	<u>Dosis diaria</u>
Vertenis	10 crow unidades —	30 - 60 crow unidades.
Veratrine	3 crow unidades —	9 - 27 crow unidades.
Veriloid oral	1 - 3 miligramos -	8 - 20 miligramos.
Veriloid venoso	0.44 miligramos -	0.06 miligramos por 5 kilos de peso
Protoveratrina oral --	200-500 microgramos	400 - 1.500 microgramos .
Protoveratrina venosa -	100 microgramos, c.c.	50 - 150 microgramos.

Estas sustancias tienen todas acción vasodepresora y cardio-aceleradora, como resultado de reflejos originados en el miocardio-ventricular y en

seno carotideo.

Produce dilatación arteriolar con la consiguiente baja de tensión arterial.

Los efectos hipotensivos empiezan alrededor de media hora después de una dosis oral única y alcanza el pico máximo a las dos horas, disminuyendo en las cinco a ocho horas siguientes.

La bradicardia que se presente se puede combatir con atropina sin que afecte a la respuesta hipotensora.

Aumenta la salivación, náuseas y vómitos son frecuentes y menos la presentación de Colapso circulatorio.

Los antídotos son: Atropina 0'5 á 1 miligramo para la bradicardia y Efedrina 30 á 40 miligramos para la Hipotensión que se administran en los casos en que toman caracteres alarmantes.

VERATRUM ALBUM (Eleboros).-- De los muchos derivados del eléboro que están siendo estudiados actualmente, el que más interés ha despertado es la protoveratrina, un alcaloide cristalizado del eléboro blanco. La inyección intravenosa de 1,5 a 1,9 microgramos por kilogramos de peso corporal produce un descenso marcado de la tensión que dura de una a tres horas.

El medicamento se puede administrar intramuscularmente (con procaína, porque sin ella la inyección es dolorosa) en dosis de 4 a 6 microgramos por kilogramo diarios.

La vía intramuscular es muy adecuada para el tratamiento de las crisis hipertensivas encéfalopáticas, sobre las cuales parece tener el preparado una acción muy específica. La protoveratrina se puede dar también por la boca en dosis de 0,4 a 1,5 mg. por kilogramo, pero, según MEILMAN, sólo en la tercera parte de los casos es posible dar por esta vía una dosis suficiente porque el medicamento produce efectos secundarios desagradables en la mayoría de los casos, si bien general-

mente se puede obviar esta dificultad mediante un ajuste individual de la dosis, que en muchos casos se redujo a 0,5 mg.

Dos pacientes de BLAND tuvieron hemiparesia transitoria durante las manifestaciones tóxicas, pero en un caso se dieron por accidente 50 mg. sin resultados desastrosos.

HOOBLEK los ha obtenido alentadores con un régimen de medicación oral que no produce un efecto hipotensivo continuo, sino sólo por seis a ocho horas diarias, con lo que se reducen al mínimo las manifestaciones tóxicas. El medicamento reduce la tensión arterial media y el volumen por minuto y por latido. El aumento de la presión en la arteria pulmonar que existe en la insuficiencia del ventrículo izquierdo disminuye y el edema hipertensivo del pulmón parece responder muy bien.

La protoveratrina puede producir oliguria debida a aumento de la reabsorción de sodio en los tubos uriníferos, pero el trastorno se vence dando aminofilina.

Se puede decir que parece factible un tratamiento continuado de la hipertensión con protoveratrina.

Según B.L. Velázquez.

El eléboro blanco o europeo (Veratrum Album) por su principio activo la "protoveratrina" posee una gran acción depresora sobre el aparato circulatorio, con fuerte descenso de la presión sanguínea que llega al colapso

Dentro de la confusión existente entre los principios activos de los eléboros podemos resumir la cuestión en la siguiente forma.

El "eléboro blanco" contiene como principal alcaloide la protoveratrina".

El "eléboro verde" además de alcaloides; glucosidos tónico-cardíacos análogos é impuros como la "eleboreína y eleborina".

El "eléboro negro" (Helleborus Niger") tiene también algún principio tónico cardíaco heberhosido, heleborina, hellebrina que administrado por vía intravenosa tiene una acción de tipo estrófantínico.-- B.L. Velázquez.

La hellebrina (Karrer 1943) es muy activa pues la dosis letal en el gato por vía intravenosa en el método de Magnus es de 0,1 milígramo por kilógramo y por vía oral tolera 1 milígramo sin peligro pero 10 miligramos son siempre mortales. La heleborina es otro glucosido 20 a 30 veces menos activo que la heleborina.

DERIVADOS DEL VERATRUM VIRIDE.- El uso del extracto de *veratrum viride* no es nuevo ni mucho menos en la terapéutica de la hipertensión, toda vez que ya se usaba en el siglo pasado.

Con todo, el aislamiento y la identificación de las distintas fracciones del mismo es de fechas relativamente reciente, y así la protoveratrina fué descubierta hace pocos años, y STURTZMAN, en 1949, obtuvo el veriloid, que es una mezcla de diversos alcaloides activos. Los resultados obtenidos con los preparados del veratrum son bastante buenos en manos de diferentes autores, y así HITE, en 1946, trata 30 casos de los cuales en el 60 por 100 obtiene descensos tensionales de 25mm. de mercurio con dosis de 15-30 unidades CRAW (La unidad CRAW es la misma cantidad de substancia que causa la parada del corazón en el crustáceo denominado DAPHNIA MAGNA).

Poco después FREIS, en 1948, trata 34 enfermos de los cuales en 30 obtiene hipotensiones de 30 mm. de mercurio con dosis de 30-80 unidades CRAW, y más recientemente COE BEST y KINSMAN, tratan 25 casos, y los resultados obtenidos por ellos no son tan buenos como en las anteriores

Genéro Rauwolfia

Rauwolfia serpentina. Benth. {
 Ophioxylum serpentinum. Wild. { India inglesa y holandesa.

Rauwolfia caffra. Sonder. {
 Tabernaemontana ventricosa. Hochst. { Africa del Sur

Rauwolfia natalensis. Sonder {
 Rauwolfia vomitoria. Afz { Africa central Senegal.

Rauwolfia heterophylla. Roem (America del Sur, Colombia y Guatemala.

Las partes empleadas son las cortezas de la raiz y todas contienen alcaloides analogos aunque no idénticos en sus acciones farmacologicas.

La rauwolfia heterophylla. Roem. Se emplea en Guatemala con el nombre de Chalchupa y en Colombia con el de Piquinique como febrifugo y los alcaloides de ella aislados han recibido en nombre de Chalchupinas A y B que se corresponden con las incoloras y amarillas aisladas por Siddiqui en la India.

El Género *Rauwolfia* L. de la Apocinaceas comprende 131 especies conocidas con el nombre de "Chota Chand" distribuidas en los dos hemisferios, en las regiones tropicales.

De ellas se han descrito ocho en la India en cuya medicina popular se han empleado desde muy antiguo, principalmente la *Rauwolfia serpentina* Benth y Kurz y la *Rauwolfia canescens* L.

La *Rauwolfia serpentina* debe su nombre a ser aconsejada como antidoto de la mordedura de serpientes en el Charak (1.000 A.J.) uno de los libros de la antigua Medicina hindú. Sin que sea eficaz. Las raíces han sido usadas en la moderna medicina de la India como sedante é hipnotico, en los insomnios, en la excitación de los locos y en el tratamiento de la hipertensión.

En la "Indian Pharmacopoeial List" de 1946 - figura así:

"Las raíces secas de *Rauwolfia serpentina* Benth (Fam. Apocynaceae) con la corteza intacta, recolectadas en Otoño de plantas de 3 á 4 años y que contengan no más del 2% de otras sustancias y no menos del 0'8 % de alcaloides totales de *Rauwolfia*."

Señalando como dosis medias de 1 a 2 grs.; y como preparados farmacéuticos. Extracto fluido. Extracto seco y Tintura.

En 1931 - Sidiqui con plantas de Bihar aisló dos grupos de alcaloides; 1,31% totales.

Grupo de la Ajmalina

(Bases debiles incoloras)
Depresión del corazon de la
respiración y nervios.

(Ajmalina- $C_{20} H_{26} O_2 N_2$

Punto F° = 158° - 160°

(Ajmalinina - $C_{20} H_{24} O_4 N$

Punto F° = 180° - 185°

(Ajmalicina

Descomposicion 250° - 252° -

Grupo de la Serpentina

(Bases fuertes amarillas
cristalizadas.

Estimuladoras del corazon
Depresoras de nervios y
respiracion.

(Serpentina - $C_{21} H_{23} O_4 N$

Punto Fusión 153° - 154° -

(Serpentina - Descomposición a 263° - 265° -

(Rauwolfina - $C_{21} H_{26} O_2 O_2$

(Reserpina (CIBA).

Los alcaloides de la Rauwolfia serpentina son antiadrenalinicos ⁹¹ ^{3.} anu-
lan y aun invierten la acción la de adrenalina como los clasicos simpá-
ticoliticos tanto sobre sus acciones excitantes como sobre las inhibido-
ras y además tiene una acción sedante nerviosa central produciendo un
sueño tranquilo.

No produce nunca excitación central ni aunma dosis elevadas.

En intecciones intravenosas transforma en hipotension los efectos hiper-
tensores de la adrenalina en dosis media.

Raymond Hamet ha demostrado que la ajmalina y la serpentina tienen
acciones inversoras del efecto adrenalina sobre el intestino de cobayo
" in situ " y que es debido a que en su molecula contienen elementos
estructurales de la yohimbina pudiendo ser valoradas por este metodo
comparandolas con la acción de los alcaloides del cornezuelo de centeno
y de sus dihidroderivados que pertenecen al grupo de, los indoalcaloides.

Los espasmos intestinales producidos experimentalmente por el cloruro
de bario acetil-solina o histamina en los cobayos y en los conejos ceden
a la acción de los alcaloides de la rauwolfia serpentina.

Acción del tetraetilamonio = T.E.A.

Según el profesor Velazquez: Los compuestos de T.E.A. bloquean la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios autónomos por acción competitiva ó por interferencia terapéutica en los receptores de la membrana de la célula ganglionar.

Los mejores antídotos de estos agentes bloqueantes ganglionares son los inhibidores de la colinesterasa como la prostigmina.

El T.E.A. a dosis terapéuticas bloquea las sinapsas ganglionares pero no las placas motrices en pequeñas dosis.

Afecta ambos sistemas simpático y parasimpático.

Rebaja el tono muscular haciendo descender la presión sanguínea al suprimirse los impulsos vasconstrictores y también los vasodilatadores. Su acción es poco sostenida contra la hipertensión. Inhibe la sensibilidad de los quimiorreceptores del corpúsculo carotideo.

En medicina las dosis 2 a 5 c.c. de solución al 10% en inyección y hasta un gramo del bromuro de T.E.A. en supositorios para adultos - 70 K

Animales de experimentación

Empleamos perros sanos de 7 a 12 kgs. y gatos de 2 a 3 kgs. aproximadamente.

Método manométrico de registro directo de la presión arterial en el perro o gato.

Anestesia:

Se anestesia superficialmente con éter o más profundamente con una solución de barbitúricos al 33% por vía intravenosa. Se coloca al animal en extensión sobre el dorso, inmovilizándole la cabeza en extensión de manera que quede bien extendida la región carotídea.

Para hacer el registro sobre la banda ahumada del kimógrafo de la presión arterial del perro o gato se introduce una cánula de Franck en la carótida que se pone en comunicación por un tubo de goma relleno de una solución anticoagulante de sulfato magnésico al 20% con una de las ramas de un manómetro de mercurio en sifón que en la otra rama lleva un florador con una varilla en la que se pone la aguja inscriptora que marca en el cilindro ahumado del kimógrafo las bajadas y subidas de la presión

sanguinea.

En la vena femoral puesta al descubierto se intuba la canula ~~primera-~~
mente para inyectar las sustancias a ensayar o experimentar.

Gato descerebrado espinal.- Destrucción de cerebro y bulbo.

Preparación del gato Metodo de Elliott:

Un gato adulto de 3 kilogramos de peso aproximadamente se anestesia con eter y se le practica la traqueotomia poniendole una canula traqueal para continuar la anestesia con un frasco de Woulff.

Se ligan ambas carotidas y se pone al animal en decubito prono sujetandole bien las patas.

Se hace una incisión en la piel de la nuca que deja al descubierto la masa muscular cervical y se incinde con el bisturi en la linea media desde el occipital a las primeras vertebrae cervicales que hay que descarnar y dejar al descubierto la parte osea de las mismas con una pinza osteotomo se cortan las partes oseas de la segunda vertebra cervical dejando al descubierto la medula con sus cubiertas blancas.

Se mete una rama de las tijeras por debajo del cordón medular y se corta transversalmente separando ambos cabos.

Se suprime la anestesia y se comienza la respiración artificial por el tubo traqueal.

Se introduce una varilla de hierro por el agujero occipital y con varios movimientos se destruye la parte cerebral y bulbar.

Tapando el agujero occipital con un corcho.

Hay que estar seguro de que no hay continuidad medular, procurando que el extremo de la medula no roce con ningún cuerpo extraño para evitar excitaciones.

Se vuelve el animal en la mesa poniendole en decubito supino y se intuba la carótida común con la canula para registrar la presión sanguínea en conexión con el manómetro y quimografo. Se pone una canula fija intubando la vena femoral para la inyección intermitente de las soluciones de las sustancias objeto del ensayo o experimento.

La presión inicial suele ser alrededor de los 150 m. m. de mercurio durante el curso de las manipulaciones de la descerebración y hemorragia desciende mucho y hay que dejarle un buen rato que se recupere espontáneamente o si se ve al animal en peligro se le puede administrar un medicamento vasopresor como la adrenalina, esperando después a que se estabilice la presión sanguínea, dando en la grafica del kimografo

una linea sin varaciones para poder dar comienzo al trabajo experimental de que se trate.

TOMO 12

IV

Experimentos y ensayos realizados con drogas

Hipotensoras

Hojas de Olivo - Veratrum album - Rauwolfia serpentina

Tetraetilamónio

MÉTODOS EXPERIMENTALES. (Gráficas 1 á 14).

99

De las investigaciones de HERING (1927) y de las de HEYMANS (1933) es conocida la hipertensión arterial que determina la sección de los nervios aórticos y del seno carotídeo en conejos, gatos, perros y monos. Por este método se han obtenido hipertensiones hasta de tres años de duración. Aun cuando, por lo general los resultados varían, los mejores efectos presores se obtienen cuando los nervios se seccionan en dos operaciones, separadas por varias semanas de intervalo. En la mayor parte de los casos, los valores de la presión se normalizan después de un período variable, debido a la regeneración de los nervios seccionados o bien a la aparición de otros mecanismos reflejos de control de la presión arterial.

Hipertensiones arteriales permanentes se han obtenido también con inyecciones intracisternales de caolin en el perro, que bloquea el flujo del líquido cefalorraquídeo. Resultados similares ha descrito HEYMANS (1938), en animales con ligaduras de las arterias, carótidas, vertebrales y espinales, que producen isquemia de los centros encefálicos.

Hipertensiones arteriales transitorias se obtienen durante la excitación del cabo central del nervio vago o como consecuencia de la inyec-

100 509 37
ción intracisternal de cloruro de potasio al 3 por 100 o de citrato de sodio en igual concentración. La acción excitadora que sobre los centros nerviosos presentan las soluciones isotónicas de sales de potasio inyectadas en el líquido céfalorraquídeo, que produce aumento marcado de la presión arterial y de la frecuencia respiratoria. El ion potásico excita directamente los centros vasoconstrictores del cuarto ventrículo y produce además la excitación de los centros adrenalinosecretorios del bulbo. Por circulación cruzada, se pone de manifiesto durante la anastomosis adrenoyugular la secreción de adrenalina del perro inyectado con potasio intracisternal que aumenta la presión del perro receptor con sección de la médula espinal. Esta hipertensión es neutralizada con la inyección de ergotamina. Con pequeñas cantidades de fosfato de potasio se obtiene una disminución de la presión arterial y bradicardia, las cuales serían debidas a la excitación de los centros vagales. Durante la perfusión de los ventrículos cerebrales con soluciones en las cuales la concentración de potasio está aumentada y la de calcio eliminada, se ha comprobado hipertensión arterial e hiperexcitabilidad refleja de los vasomotores.

Fenómenos similares a los producidos por la inyección de potasio se determina por la disminución del calcio iónico en los centros nerviosos, ~~par~~ la inyección de citrato de sodio o por la perfusión de líquidos libres de calcio.

La aplicación de soluciones isotónicas de citrato o de oxalato de sodio sobre el cerebro descubierto del perro producen un aumento de la excitabilidad y convulsiones generales que desaparecen con la administración de calcio.

En recientes investigaciones se ha comprobado que la decalcificación de los centros nerviosos por la inyección en el líquido cefalorraquídeo por punción suboccipital de 0,2-0,5 c.c. de citrato u oxalato de sodio al 3 por 100, determina no solo la excitación de los centros motores, sino también de los centros respiratorios y vasoconstrictores.

En los aumentos de la presión arterial por la inyección de sales de potasio o de decalcificantes, participan no solo los centros vasomotores bulbares, sino también los localizados en los centros diencefálicos. Por ello, la inyección de dichas sales en ciertas zonas del

talámo o del hipotálamo produce efectos similares sobre la circulación y sobre la respiración a los obtenidos con las inyecciones intracister_unales.

FACTOR SIMPATICO-ADRENAL.- En el mecanismo de producción de la hipertensión arterial neurógena experimental, se puede poner en evidencia la intervención de dos factores principales: a) el factor simpático-adrenal que determina alrededor de las 2/3 partes del aumento de presión registrado y b) el factor neurohipofisario que ocasiona el tercio restante del aumento presor.

HIPERTENSION ARTERIAL POR EXCITACION DE LOS CENTROS DIENCEFALICOS Y BULBARES.- Es sabido que la estimulación eléctrica del hipotálamo produce una excitación del sistema nervioso simpático, que se manifiesta por aceleración del corazón, aumento de la presión arterial hiperpnea liberación de adrenalina, dilatación pupilar, etc. Estos fenómenos se explicarían por las conexiones existentes entre el hipotálamo y los centros simpáticos espinales. La estimulación de los núcleos posteriores y laterales del hipotálamo producen respuestas simpáticas, mientras

que los núcleos medios y anteriores determinan respuestas ^{542 42} **103** ⁵ parasimpáticas.

La excitación de los centros vasoconstrictores del bulbo ya había sido señalada durante la hipertensión arterial obtenida por la inyección intracisternal de potasio.

Se ha comprobado que la acción hipertensora de las sales de potasio, o de los de calcificantes como el citrato de sodio, inyectados en los ventrículos cerebrales o en la cisterna magna, es debida a la excitación de los centros vasomotores del diencéfalo y del bulbo, cuyos impulsos, propagándose a los centros simpáticos medulares, localizados en la médula dorsolumbar, siguen hasta las terminaciones de los nervios simpáticos que liberan noradrenalina y de las glándulas adrenales que liberan adrenalina, estas sustancias liberadas producen los fenómenos vasoconstrictores característicos.

La hipertensión que se produce con las sales de potasio o con el citrato de sodio inyectado en los ventrículos cerebrales o en la cisterna del perro anestesiado con pentobarbital sódico sobreviene previo un

corto periodo de latencia cuya duración oscila en unos 10 segundos y 6 alcanza en forma más o menos brusca sus valores máximos, que pueden llegar hasta 30 cm. de Hg. en donde se mantiene varios minutos, para ir descendiendo luego progresivamente y alcanzar su valor inicial alrededor de los 15-50 minutos. Resultados similares se pueden obtener efectuando las inyecciones en el espesor del hipotálamo .

Simultáneamente con el aumento de la presión arterial se comprueba un aumento de la amplitud y de la frecuencia respiratoria. Si la cantidad de potasio o de citrato de sodio es elevada, se produce paro respiratorio y muerte, que puede evitarse con respiración artificial. Este paro respiratorio sobreviene más fácilmente cuando las inyecciones son intracisternales, hecho explicable por la mayor proximidad de los centros respiratorios.

En el mecanismo de esta hipertensión intervienen los centros vasoconstrictores y adrenalínicos del diencefalo y del bulbo, y, además desempeñando un papel menos importante, la hormona vasopresora de la neurohipófisis. Los impulsos nerviosos originados por la excitación

de los centros mencionados, se propagan a los centros simpáticos medulares y por ellos a los nerviosos simpáticos y a las glándulas adrenales, las cuales liberan adrenalina reforzando la acción vasoconstrictora de la noradrenalina que se libera en las terminaciones simpáticas. Este mecanismo se evidencia por una serie de hechos experimentales.

Si se bloquean los impulsos nerviosos originados en los centros vasoconstrictores superiores, efectuando una sección de la médula a la altura de ^{la} séptima vértebra cervical, en animales con sección de los dos nervios vagos a nivel del cuello, la hipertensión arterial se produce con menor intensidad que en los animales intactos, cuando se efectúa la inyección intracisternal de cloruro de potasio o se excita el cabo central ^{del} nervio vago. Este aumento de la presión arterial en perros espinales se explica, como veremos, debido a la excitación de la vía supraóptica-hipofisaria que determinaría la liberación de la hormona vasopresora. La hipofisectomía en estos animales espinales impide la hipertensión arterial.

La adrenalectomía bilateral disminuye en forma acentuada la inten-

515-45
106 tiene 8
sidad de la hipertensión, lo que demuestra la importancia de la liberación de adrenalina en estos fenómenos. La vasoconstricción en los animales adrenalectomizados esta determinada por la excitación de las terminaciones simpáticas y por la liberación de hormona vasopresora de la hipófisis.

Las drogas simpaticolíticas, como la ergotamina, dihidroergotamina prisco, dibenamina o piperino-benzodioxane, lo mismo que las sales de tetraetilamonio que bloquearían las sinapsis ganglionares simpáticas, si bien disminuyen, no impiden la hipertensión arterial que determinan las inyecciones intracisternales de sales de potasio o de decalcificantes. ^{Fig 5} Este hecho se explica si se tiene en cuenta que en la hipertensión sanguínea interviene no solo la adrenalina, cuya acción es invertida por los simpaticolíticos, sino también la noradrenalina la cual es antagonizada solo parcialmente y además la hormona vasopresora de la hipófisis que es inafectada por los simpaticolíticos.

Algunos autores han pretendido que estos aumentos de la presión arterial serían debidos a la contracción de los músculos esqueléticos,

107 516 46
producida por la excitación de los centros nerviosos. Esta hipótesis queda invalidada por el hecho que en los animales curarizados, en los cuales no existen fenómenos motores, la hipertensión arterial adquiere valores similares a la de los controles. Por consiguiente, el aumento presor se debe exclusivamente a la vasoconstricción.

HIPERTENSION ARTERIAL POR EXCITACION DE LA MEDULA ESPINAL.— La existencia de centros espinales vasomotores fue demostrada por primera vez por GOLTZ (1864) quien comprobó que el tono vascular de las ranas espinales desaparecía después de la destrucción de la médula espinal.

Si se secciona la medula espinal^a a diversas alturas, la presión arterial se recupera según el nivel en que se ha realizado la sección. Este hecho lo atribuía a los influjos simpáticos controlados por el centro vasoconstrictor del bulbo, no admitiendo la existencia de centros vasoconstrictores espinales. En experiencias realizadas en el gato, PIKE (1922) ha establecido que secciones medulares localizadas entre la segunda y la novena vértebra torácica, producen grandes caídas de la presión arterial si posteriormente se destruyen los centros situados por debajo de la sección. Los centros vasoconstrictores espinales tienen

su origen en los cuernos laterales.

517 47
108 10

Los centros espinales están subordinados a los centros vasomotores diencefálicos y bulbares; y por ello que las secciones espinales producen caídas de la presión arterial tanto más acentuadas cuanto mayor es el área simpática excluida de los influjos superiores. La sección de la médula cervical produce una caída máxima de la presión arterial, siendo el descenso tanto menor cuanto más baja se ha realizado la sección espinal. Si se conservan los centros simpáticos correspondientes a los nervios espláncnicos, la presión sanguínea experimenta pocas variaciones.

Realizando inyecciones intratecales a la altura de la primera vértebra sacra de soluciones isotónicas de cloruro de potasio. Se observan entre otros fenómenos, hipertensión arterial por reflejos simpáticos vasoconstrictores que se producen aun en animales con sección de la médula espinal. La excitación directa de los centros simpáticoespinales del perro, por inyecciones de 0,1 c.c. "in situ" de soluciones de cloruro de potasio o de citrato de sodio, produce un brusco aumento de la presión arterial que dura, en ocasiones, hasta más de una hora y que

puede alcanzar hasta 30 cm. de Hg. Si al normalizarse la presión vuelve a repetir la inyección en el mismo lugar o en las vecindades, se obtiene un nuevo ascenso de la presión con características similares a la precedente; pero si se continúan las inyecciones, las respuestas vasopresoras van disminuyendo hasta desaparecer.

La sección de la médula espinal a la altura de la séptima vértebra cervical no impide el brusco ascenso de la presión que determinan las inyecciones intramedulares de las sales de potasio o del citrato de sodio.

La adrenalectomia bilateral en perros espinales si bien disminuye no impide el aumento de la presión arterial. ^{Fig. 7} En estas circunstancias debe admitirse que el aumento está determinado exclusivamente por las terminaciones simpáticas que reciben los impulsos de los centros espinales de la zona dorsolumbar.

La simpaticectomia abdominal o los simpaticolíticos tampoco impiden el aumento de la presión arterial producido por la excitación de la médula espinal, debido a que no llegan a eliminar en forma total las vías simpáticas.

110⁵¹⁹ 49

En los animales con sección de la médula espinal a la altura de la tercera vértebra dorsal, las hipertensiones arteriales que producen las inyecciones intracisternales de soluciones de potasio o de citrato de sodio nunca alcanzan los valores que se registran con secciones medulares más bajas, que respetan mayores áreas simpáticas. Así, si la sección se efectúa a nivel de la quinta dorsal, el aumento de la presión arterial es más acentuado y duradero que en el caso anterior, y es aún mayor con secciones más bajas. (Fig. 1)

Se pueden localizar las áreas simpáticas medulares excitando "in situ" la médula espinal comprendida entre dos secciones y no obstante la inhibición que producen estas secciones el aumento de la presión arterial es marcado. (Fig. 2) La zona correspondiente al origen de los nervios espláncnicos es la que determina los aumentos más acentuados de la presión sanguínea, debido a la mayor superficie vascular que comprende la excitación de estos nervios simpáticos y, además, por las descargas de adrenalina que refuerzan la acción vasoconstrictora.

No puede hablarse de centros vasoconstrictores especiales localiza-

dos en la médula, dado que son los núcleos grises de la col ^{120 50}
tica dorsolumbar los que intervienen en los aumentos de la presión ar- ^{simpá-}
terial, producidos por ion potasio o por el citrato de sodio, que ac- ¹³
túa precipitando el ion calcio. Los verdaderos centros vasoconstricto-
res estan localizados a nivel del hipotálamo y del bulbo y los impulsos
en ellos originados se transmiten a los núcleos grises de los cuernos
laterales de la médula dorsolumbar, de donde parten los nervios simpá-
ticos, cuya acción vasoconstrictora determina la hipertensión arterial.
La eficacia de la cirugía simpática en el tratamiento de la hiperten-
sión esencial se explica por la exclusión de elementos que están man-
teniendo un tono vascular elevado. Las hipertensiones arteriales de ori-
gen renal no se afectan, segun GOLDBLATT por la resección del simpáti-
co, debido a que en su mecanismo de producción interviene un factor hu-
moral de origen renal.

LA LIBERACION DE NORADRENALINA EN LA HIPERTENSION ARTERIAL.- La posible
intervención de la noradrenalina como un mediador de los nervios adre-
néricos, ha sido sugerida por BACQ (1933); demostrando que el princi-
pio simpaticomimético de los nervios adrenéricos tiene propiedades

biológicas y químicas similares a las de la noradrenalina. No obstante estos estudios, no hay una demostración terminante de que la sustancia simpática o "simpatina" es noradrenalina. CANNON admite la existencia de las simpatinas E e I, y según BACQ (1947) la I sería adrenalina mientras que la E noradrenalina. En realidad la simpatina es una mezcla de proporciones variables de adrenalina y de noradrenalina; en ciertos tejidos la síntesis de la adrenalina se interrumpe en la noradrenalina y en otros ésta se metila para formar adrenalina.

La hipertensión arterial neurógena obtenida por la excitación de los centros vasomotores diencefálicos y bulbares o de la médula espinal, la excitación de los nervios simpáticos se manifiesta por la liberación de adrenalina por las glándulas adrenales y de noradrenalina por las terminaciones simpáticas. Esto se ha comprobado en perros normales y adrenalectomizados, hipertensiones arteriales, por inyecciones intracisternales de sales de potasio, por excitación centripeta del nervio vago y por excitación eléctrica de los nervios simpáticos del hígado, bazo, corazón, intestino y riñón, las cuales se comparan con las hipertensiones arteriales obtenidas con las inyecciones de I-adrenali-

na y I-noradrenalina (Arterenol), antes y despues de la inyección de substancias simpácolíticas, como la dihidroergotamina.

En el perro las inyecciones intravenosas de 20 microgramos de I-adrenalina o de I-arterenol, producen aumentos de la presión arterial más o menos de la misma intensidad, mientras que la excitación de los nervios simpáticos determina aumentos variados segun los órganos afectados. El higado y el bazo son los órganos que dan respuestas más regulares e intensas.

Las distintas substancias simpácolíticas se comportan en forma similar frente a la adrenalina, a la noradrenalina y a las respuestas de los nervios simpáticos. Por lo general la I-adrenalina es invertida mientras que la I-noradrenalina es antagonizada parcialmente por los simpácolíticos; como la dihidroergotamina.

Respuestas similares a las observadas con la noradrenalina se obtienen durante la excitación de los nervios simpáticos, registrandose un estrecho paralelismo despues de la inyección de los simpácolíticos, entre los aumentos de presión producidos por la noradrenalina y la excitación de los nervios simpáticos. (Fig. 40)

Estos experimentos sugieren que la substancia liberada por los nervios simpáticos es similar a la noradrenalina.

Las hipertensiones arteriales que producen las inyecciones intracisternales de potasio o la excitación centripeta del nervio vago en perros normales o adrenalectomizados, son antagonizadas parcialmente por las drogas simpaticolíticas de la misma manera que el arterenol. Estos hechos permiten sostener que en los animales intactos el aumento de la presión arterial está determinado principalmente, por la liberación de adrenalina por las glándulas adrenales y de noradrenalina por las terminaciones simpáticas. En los animales adrenalectomizados la hipertensión sanguínea adquiere magnitudes menores debido a que falta la liberación de adrenalina.

FACTOR NEUROHIPOFISARIO.- En los perros con adrenalectomia bilateral aguda y bloqueo de las terminaciones simpáticas con drogas simpaticolíticas, que invierten la acción presora de la adrenalina y que antagonizan a veces, en forma casi completa, a la noradrenalina, se comprueba que la inyección intracisternal de potasio o la excitación del cabo

central del nervio vago continua produciendo francos aumentos de la presi^on arterial, no obstante estar excluido el factor simpático^odrenal. Es-
tos aumentos presores, que lógicamente son inferiores a los que se regis-
tran en los animales normales, sugieren la intervención de un nuevo
factor que, está constituido por la liberación de una sustancia vasopre-
sora por la neurohipófisis, identificada durante la hipertensión arte-
rial obtenida por la inyección intracisternal o diencefálica de sales
de potasio en el perro.

La liberación de sustancias presoras por la neurohipófisis ha sido
comprobada también durante la excitación centrípeta del nervio vago en
perros con cabezas unidas al tronco por intermedio de las conexiones
vasculares. La intervención de la hipófisis en los aumentos de la pre-
sión arterial observados, se pone en evidencia por la hipofisectomia ha-
biendose demostrado la liberación de una sustancia vasoconstrictora post
hipofisaria durante la excitación del cabo central del nervio vago por
PAGE (1951) esta sustancia que se inhibe con I-hidrazinophthalazina, es
la serotonina, que ^{se} forma durante la coagulación de la sangre.

Se ha comprobado en perros con adrenalectomia bilateral aguda y bloqueo de las terminaciones simpaticas con los simpácolíticos como la dihidroergotamina en cantidades de 0,2 mg que la inyección intracisternal de potasio o la excitación centripeta del nervio vago continuaba produciendo francos aumentos de la presión arterial, si bien menores a los registrados en los animales normales. ^{Fig. 11} Como se ve, a pesar de la eliminación del factor simpaticoadrenal los animales presentan marcadas respuestas presoras, lo que sugiere la intervención de otro factor, probablemente hipofisario, en la producción del aumento de la presión sanguínea.

La intervención de la hipófisis en estos aumentos de la presión arterial, se pone en evidencia en los perros espinales con secciones a la altura de la séptima vertebra cervical, en los cuales la hipofisectomía suprime toda respuesta presora cuando se inyecta potasio en la sísterna o se excita el cabo central del nervio vago. Si se utilizan animales hipofisectomizados, se comprueba que la excitación centrípeta del nervio vago o el potasio intracisternal producen aumento de la presión ar-

terial, que se elimina cuando se suprime el factor simpático-adrenal por sección de la médula espinal a la altura de la séptima vértebra cervical. ¹⁹ La intervención de la hipófisis en el mantenimiento de la presión arterial ha sido también comprobada por BRAUN MENDEZ en el perro, animal en el cual la hipofisectomía total produce una caída de la presión arterial. La neurohipofisis interviene en la regulación de la presión arterial. Según SATTLER e INGRAM D (1941) las lesiones del tracto supra-^{Fig. 12-}óptico-hipofisario producen caída de la presión arterial en los perros con hipertensiones obtenidas por el método de GOLDBLATT.

El hecho que la hipertensión arterial que produce la excitación del cabo central del nervio vago no se suprima con la hipofisectomía, o sólo disminuya parcialmente, conforme a las experiencias de SATTLER (1940) se explica porque en este tipo de hipertensión, la hipófisis sólo contribuye con una tercera parte en el aumento de la presión arterial, mientras que el resto del aumento es debido al factor simpático-adrenal.

TRABAJOS EXPERIMENTALES CON EXTRACTO ALCOHOLICO DE HOJAS DE OLIVO.

Se han hecho numerosas experiencias inyectando por vía intravenosa 5 c.c. de Extracto hidroalcohólico de hojas de olivo a perros anestesiados de un peso medio de 7 a 8 kilos. Registrando sobre el Kimografo las variaciones que sufre la presión arterial tomada en la arteria carótida por intubación directa según la técnica habitual.

Se produjo en todos los casos una fuerte é inmediata acción hipotensora poco duradera pues se compensa después de un tiempo variable por los mecanismos reguladores naturales volviendo la gráfica a recuperar su altura de partida. Haciendo las experiencias con diversos anestésicos se observa que la calidad del anestésico influye grandemente en la intensidad del efecto hipotensor y en su duración, esto es en la rapidez y longitud de la bajada y en la duración sostenida de la misma.

El eter etílico o sulfúrico no influye grandemente en la acción hipotensora de las hojas de olivo. Si durante la anestesia superficial

lograda con eter se inyecta por vía intravenosa el extracto hidroalcohólico de hojas de olivo se registra en la gráfica un descenso rápido, seguido de una menos rápida recuperación de la tensión a su primitivo valor, que se refleja en la gráfica por una línea inclinada que vuelve a alcanzar el nivel de partida.

Los derivados barbitúricos como el Luminal, etc. producen por sí solos hipotensión a la vez que anestesian y de esta hipotensión se recuperan los animales más lentamente que en el caso del eter y la gráfica que se recoge es una línea mas inclinada que va lentamente subiendo hasta recuperar la altura del punto de partida.

Cuando se inyecta el extracto hidroalcohólico de las hojas de olivo durante la anestesia barbitúrica intravenosa observamos una acción más prolongada de hipotensión que con las mismas dosis en la anestesia etérea y se logra que se sostenga la acción durante mucho tiempo, de manera que se refleja en la gráfica después de la brusca bajada que sigue a la inyección del olivo una línea paralela pero mucho más baja que la que señala la altura del punto de partida antes de la anestesia y de la

inyección del hipotensor.

Esta acción sinérgica y sostenida de hipotensión durante un largo tiempo no la hemos conseguido ni con otros hipotensores ni con el olivo solo, ni con el barbitúrico sólo, solamente se obtiene con Barbitúrico más Extracto de hojas de Olivo.

Así es que resumiendo diremos: Hemos comprobado una acción hipotensora del extracto de hojas de olivo inyectado directamente por vía intravenosa al perro ligeramente anestesiado con eter.

Que esta acción es pasajera y el animal recupera, por medio de sus mecanismos reguladores la tensión primitiva.

Que cuando se asocia un barbitúrico en dosis anestésica al extracto de hojas de olivo, la acción de la mezcla es fuertemente hipotensora, pero esta acción es continuada quedando el animal mucho tiempo con la hipotensión sostenida y va después recuperándose lentamente hasta alcanzar por fin la tensión primitiva. Si antes de iniciarse el ascenso se administran sucesivamente dosis menores que la inicial, se logra el sosteni-

miento de la línea de hipotensión de manera indefinida, no habiéndose observado accidentes secundarios ni por la parte del extracto de olivo ni por la de los barbitúricos empleados en dosis prudenciales.

Fig. 46 y 47 =

Al conocer los trabajos de Rocha da Silva del Brasil por su conferencia en la Cátedra del Profesor Velázquez acerca de la existencia de un sistema enzimático que da lugar a la formación de una HIPOTENSINA de manera análoga a como se forma la HIPERTENSINA. Rocha da Silva presentó en el Congreso de Fisiología de Copenhague un trabajo experimental ilustrado por una película, en el que demuestra que en el veneno de Cobra existen elementos que al estar en contacto con la sangre durante un periodo de incubación, dan lugar a la formación de sustancias hipotensoras. El suero sanguíneo de animales a los que se inyectó Veneno de cobra al ser inyectado a otro animal produce una acción HIPOTENSORA. La sustancia o sustancias producidas están asociadas o absorbidas por las globulinas gamma de la sangre y pueden aislarse de ella por precipitaciones selectivas y por electroforesis.

PRECIPITACION DE LAS GLOBULINAS DEL SUERO.--

La precipitación de las globulinas del suero por dilución seguida de

Fig. 46 y 47

acidificación es la más antigua de las técnicas empleadas. El precipitado en estas condiciones es la globulina. De este método derivan todas las técnicas químicas de fraccionamiento proteico de plasma y suero. En el fraccionamiento por dilución y acidificación con anhídrido carbónico, por dialisis simple y por electro-dialisis el factor más importante es el pH del líquido.

Según Green: Se acidifica previamente el suero a 6,5 pH lo cual produce un primer precipitado que después de dilución se fracciona en dos partes por nueva acidificación a pH 5.0. A este precipitado se le llama P_{III} y el que se obtiene del líquido sobrenadante a pH. 6,2 se le llama P_{II}. Una tercera fracción P_I se obtiene acidificando el primer líquido sobrenadante cuando el P^H es 5,0.

Hewit dializa el suero primero a p^H 7.0 obteniendo la EUGLOBULINA-I y el filtrado de esta dialización se pone a p^H 6 y nos da una segunda fracción EUGLOBULINA II. También se puede lograr el fraccionamiento por

Fig. 46 y 47.

124³₂₆

la adición de disolventes orgánicos al suero, que modifican la constante dieléctrica del medio y la disociación de los agrupamientos polares de los prótidos haciendo variar su salubilidad.

El empleo de disolventes orgánicos tiene el peligro de que produce la desnaturalización de las proteínas que se precipitan.

La precipitación clásica de las globulinas totales por soluciones de Sulfato amónico o por Sulfato sódico no las agota en su totalidad del suero que las contiene y después de la precipitación quedan aún en la solución globulinas.

Los cuadros siguientes registran el contenido en globulinas alfa, beta y gamma de las diversas fracciones obtenidas por precipitación con soluciones sulfato amónico a distintas concentraciones.

Fig: 46 y 47 .

Composición electroforética por ciento de fracciones globulínicas precipitadas por soluciones de Sulfato amónico: Por encima del 33%; por encima del 40% y entre el 40% y el 55% de concentración.

Animal	Globulina 33			Globulina 40			Globulina 40 50		
Caballo	0	0	100	8	37	55	49	36	15
Cerdo	0	0	100	0	17	83	79	14	7
Conejo	0	0		5	31	64	-	-	-

Fig. 46 y 47

RELACION entre las fracciones de precipitación con soluciones de Sulfato amónico de distintas concentraciones y su contenido en elementos electroforéticos en Suero ~~de~~ Caballo.

Concentración Solución Sulfato amónico. Mdas. gramo por litro	% Saturación	Protidos precipitados en % de proteínas totales.	El precipitado contiene en %	
			Sol.en H ₂ O	Insol v:H ₂ O
1. 39	34	20	71	29
1. 64	40	15	67	33
2.05	50	15	94	6
2.57	62	32	98	2
2.80	68	14	99	1

Fig. 46 y 47

Contenido relativo en Gamma globulina del suero sanguíneo en la especie humana según la edad y con relación a globulinas totales.

Nacimiento	- 0
5 días	- 2
8 meses	- 28
2 años	- 26
10 años	- 47

Fig. 46 y 47

El precipitado de Globulina obtenido con la solución de 33% - 35% de Sulfato amónico está constituido prácticamente por gamma globulina.

El logrado con la solución del 40% contiene beta y gamma globulinas.

Y el producido con solución de 40 a 55% de sulfato amónico contiene beta y alfa globulinas.

- a) El Extracto acuoso de Hojas de Olivo inyectado por vía intravenosa en el gato o perro "íntegro" anestesiado con Eter sulfurico;

Produce un inmediato e íntenso DESCENSO de la TENSION ARTERIAL que es de corta duración y del que se recupera en breve tiempo el animal, por medio de sus mecanismos reguladores, volviendo a tener el mismo valor que tenía antes de la inyección del extracto de Hojas de Olivo.

HIPOTENSION.

- B) El extracto acuoso de Hojas de Olivo inyectado por vía intravenosa en el gato o perro "íntegro" anestesiado con solución de Barbitutico intravenosa: Produce un inmediato e intenso DESCENSO de la TENSION ARTERIAL que queda sostenida con larga duración, sin que pueda recuperarse el valor que tenía antes del experimento, quedando REBAJADA la Tensión Arterial por varias horas, con relación a la que tenía antes de la inyección del EXTRACTO de Hojas de Olivo.

HIPOTENSION SOSTENIDA

- c) El extracto acuoso de Hojas de Olivo inyectado por vía intravenosa en el gato o perro previamente ATROPINIZA-DO, anestesiado con Eter sulfurico

130³²

Produce un lento DESCENSO inicial (Acción Parasimpaticolitica periferica), con recuperación en breve tiempo con ascenso continuo que alcanza subiendo la línea de base de partida del experimento y se estabiliza algo por encima de ella.

Si repetimos la inyección intravenosa del extracto de Hojas de Olivo se vuelve a producir el DESCENSO rapido de la Tensión, seguido de una recuperación con ascenso continuo alcanza y sobrepasa hacia arriba la línea de base de partida y se estabiliza por encima de ella. Registrando como acción final del experimento.

HIPERTENSION SOSTENIDA

- d) El Extracto de Hojas de Olivo inyectado por vía intravenosa en el gato o perro previamente ERGOTAMINILADO Anestesiado con Eter sulfurico. (Acción simpaticolitica, periferica). Produce un pequeño DESCENSO inicial, con recuperación y ascenso de la Tensión Arterial estabilizandose por encima de la línea base de partida del experimento registrando como acción final del experimento.

HIPERTENSION SOSTENIDA

- e) El Extracto de Hojas de Olivo inyectado por vía intravenosa en el gato ESPINAL (Eliminación de mecanismos reguladores centrales) Produce un DESCENSO de la Tensión arterial del que se recupera el animal volviendo a tener el mismo valor que tenía antes de la inyección del Extracto de Olivo. Igual que en el animal íntegro.

HIPOTENSION

TOMO 1^o

V

RESUMEN EXPERIMENTAL

Discusión e interpretación de resultados

CONCLUSIONES

DISCUSION INTERPRETACION
Y

133

CONCLUSIONES

Despues de estudiar las tecnicas experimentales para obtener y registrar acciones hipotensoras con diversos medicamentos conocidos, en animales integros, atropinizados, ergotaminizados y espinales, con el fin de comparar las variaciones que las diferentes condiciones experimentales imprimen en sus efectos, y de conocer los medios de disociar experimentalmente las acciones centrales de las periféricas, que actuan sobre los mecanismos reguladores fisiológicos de la tensión arterial:

Hemos efectuado el estudio experimental, sobre animales anestesiados con Eter por inhalación y con Barbitúricos por inyección intravenosa, de la "Acción Hipotensora de las Hojas de Olivo, Veratrum album, Rauwolfia serpentina, y Tetraetilamonio.

POSIBLE ACCION HIPERTENSINASA?....Pensando en cuales pudieran ser las causas de estas acciones hipotensoras de las hojas de OLIVO y el órgano u órganos sobre que actua para producirla hemos expresado las experiencias logra-

das con otras drogas y fármacos hipotensores y sus posibles mecanismos de acción, que según la época, se han atribuido a acciones centrales, acciones periféricas, acciones directas sobre órganos reguladores y acciones indirectas sobre los mismos.

Modificación enzimática del plasma o del suero de la sangre y ulterior acción de plasma y suero sobre los vasos o sobre los centros reguladores.

El hoy concepto dominante es, que un sistema enzimático da lugar a la formación de la HIPERTENSINA y la ANGIOTONINA que pasan a la sangre y que ella así mismo posee una HIPERTENSINASA que la destruye, hemos pensado en la posibilidad de que en las drogas vegetales exista una Hipertensinasa, o también que dan lugar a la formación de una HIPOTENSINA antagónica natural, resultado de otro complejo enzimático, que ya se ha logrado producir por la inyección de Tripsina pura o del complejo Veneno de Cobra (Brasil).

Por esta inyección intravenosa de Tripsina y después de unos minutos de incubación, se produce en el animal una fuerte hipotensión, que también se logra haciendo actuar la Tripsina sobre la sangre extraída, "in vitro" e inyectándola después.

También se puede aislar de la sangre de los animales inyectados, la

la fracción globulina gamma aislada por electroforesis o por precipitación selectora seguida de diálisis. (Gráficas 46 y 47.)

Al ser inyectada la globulina gamma aislada de la sangre de los animales inyectados con Tripsina, en otros animales semejantes, se produce en ellos una hipotensión que se prolonga si se repiten las dosis.

Investigando si podría actuar el extracto de hojas de Olivo por su contenido de una HIPERTENSINASA vegetal que actuase de manera semejante en la producción de Hipo-tensión, a como actúa de manera natural en el complejo endocrínico de HOUSAY y BRAUM-MENENDEZ.

Hemos hecho una larguísima serie de experiencias de inspección en animales integros, extracciones de muestras de sangre, precipitación de las globulinas gamma y después larga diálisis, y para dar idea de su extensión y precisión, diremos que se hacen 22 modificaciones de cada experiencia, sin contar los ensayos en blanco con animales testigos que se hacen para asegurarnos del correcto funcionamiento de todos los elementos.

De todo este profuso y abundante material experimental se hizo una ordenada selección comparativa con numerosas experiencias aclaratorias.

La orientación primordial de todos estos trabajos experimentales para

comprobar o indagar la acción de múltiples drogas vegetales una después de la otra sobre la tensión elevada, es la de llegar a encontrar una sustancia que al ser administrada a un paciente que presente el síndrome conocido con el nombre de hipertensión esencial o de otra índole, se logra la normalización de sus cifras de tensión de una manera duradera, aunque para ello hubieramos de administrarla sucesiva y repetidamente durante el día pero sin producir efectos tóxicos o fenómenos secundarios de intolerancia.

Hay que tener en cuenta ante todo que lo que tratamos de combatir no es una entidad nosológica definida y específica "per se" si no que nos encontramos ante un síndrome, con un síntoma común, la hipertensión arterial, que no tiene una única etiología definida si no que se acepta, que se produce, una serie múltiple de factores heterogeneos situados en órganos diversos.

Apesar de que se pueden medir sus valores con facilidad y que se

pueden reducir sus variaciones a una expresión matemática, estas expresiones no tienen un valor indicativo de la gravedad del proceso, ni se pueden graduar a voluntad por un método inmutable y seguro, ni pueden inquietar para el pronóstico, las mismas cifras con un exacto valor pronóstico, ni aún se puede establecer de manera rigurosa y exacta una terapéutica específica para todos los casos.

Acerca de que órganos son los más influenciables para lograr variaciones en los valores absolutos de la tensión arterial, tanto en animales normales como en aquellos en que se han producido de manera experimental estados de HIPER y de HIPOTENSION, hemos practicado experimentos colaterales de orientación y aclaración de las investigaciones principales y la mayor influencia sobre la regulación tensional se logra actuando sobre las suprarrenales o actuando sobre el sistema adrenérgico, directa ó indirectamente.

ANTECEDENTES EXPERIMENTALESRESUMEN EXPERIMENTALGato espinal

Graficas

Graficas 1 y 2 = Experimentos de variaciones de tensión sanguínea en gato espinal. Antes de adrenalectomina. Después, con histamina. Con cisteína.

Gato espinal

Grafica - 3 = Acción pasagera reversible hipotensora de la histamina antes y después de la adrenalectomina.

Grafica - 5 = Disminución de una respuesta presora a las sales de potasio vía intracisternal, producida por inyección previa del simpaticolítico Ergotamina.

Grafica - 7 = Disminución de la acción hipertensora del citrato sodico en inyección intramedular, producida por suprarrenalectomina bilateral en un perro con la médula seccionada a nivel de la 7ª cervical.

Grafica - 8 = Ferrocianuro espinal
Producción de hipertensión por inyección intra-

cisternal de citrato sodico (Sección de médula espinal en 7ª dorsal).

Grafica - 9 = Perro espinal

Producción de hipertensión por inyección de citrato sodico en la médula a nivel de la 10ª D. entre dos cortes en la 5ª D y 12ª D.

Grafica - 10 = Hipertensión por excitación de los nervios simpáticos y por adrenalina que reacciona a los agentes simpaticolíticos.

Grafica - 11 = Perro suprarrenalectomizado bilateral y bloqueo simpático.

Hipertensión por inyección intracisternal de cloruro potásico.

Grafica - 12 = Perro hipofisectomizado

La hipofisectomía no impide la producción de hipertensión por excitación centripeta del vago.

Pero eliminando el factor simpático-suprarrenal por sección de la médula espinal en la 7ª verte-

bra cervical. Ya no se produce hipertensión.

Grafica - 13 - Conejo anestesiado con Metano

Ejemplo de Grafica con la acción pasajera de una sustancia hipotensora por vía intravenosa.

Grafica - 14 - Conejo anestesiado con Uretano

Ejemplo de Grafica con acción pasajera de una sustancia hipotensora por vía intravenosa.

La línea de la grafica baja y despues se recupera volviendo a subir expontaneamente.

TRABAJOS EXPERIMENTALES

Con Hojas de Olivo - Veratrum album - Rauwolfia serpentina.

Pruebas en blanco.-

Grafica - 15 - Ensayo de la acción hipotensora de los barbituricos al 33% que se va a emplear como anestésido general. Los barbituricos producen un descenso rápido de la presión arterial en el perro anestesiado con eter, y se va recuperando lentamente subiendo poco a poco

141
hasta volver a alcanzar los valores del comienzo del experimento.

Grafica - 16 - Ensayo de las acciones hipotensoras de dosis repetidas de solución de barbiturico 33%: Produce rápido descenso con recuperación lenta pero si se aumenta la dosis o se logra una dosis elevada por dosis pequeñas repetidas se lentifica cada vez la recuperación de la presión a sus valores del comienzo del experimento pero siempre vuelve pronto a la línea base de partida.

Grafica - 17 - Otro ejemplo de las acciones hipotensoras de la solución de barbituricos al 33 % que se emplea en otros casos con anestesia general.

La inyección de 1^a 5 c.c. de solución de Barbituricos al 33% produce una baja de la presión sanguínea con bajada rápida seguida de una lenta subida para volver a alcanzar pronto los valores normales que tenia al comenzar el experimento.

142

Grafica - 18 - Ejemplo de la acción hipertensora de una solución de la Novocaina al 2 %.

1'5 c.c. de la solución de Novocaina al 2% produce un intenso y rápido descenso de la presión sanguínea que se recupera de manera lenta a los valores normales del comienzo del experimento, Volviendo la grafica a su línea base de partida.

EXPERIMENTOS CON EXTRACTO DE HOJAS DE OLIVO

Grafica - 19 - En un animal anestesiado con ETER:

Al inyectar solución de barbituricos sucesivamente siempre baja y sube otra vez la tensión. Si inyectamos despues Extracto de Hojas de Olivo se produce una baja de presión semejante más sostenida y de lenta subida.

Grafica - 20 - Cuando a un perro de 8K 560 grs. anestesiado con barbituricos y preparado para el registro de la presión carotidea se le inyectan 3 c.c.de Extrac-

to de Hojas de Olivo por vía intravenosa.

Se produce un descenso de la presión sanguínea que se sostiene y se traduce en la grafica por una bajada de 5 ~~cm.~~ con relación a la línea base de partida del experimento.

Grafica - 21 = Cuando a un perro de $\frac{1}{2}$ 600 grs. anestesiado con solución de barbituricos se le inyectan 4 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo.

Se produce un descenso de la presión sanguínea que se sostiene más de dos horas produciéndose en la grafica una línea paralela a la línea de partida pero con un descenso sostenido de unos cinco centímetros de mercurio.

Grafica - 23 = Un ~~perro~~ de 8 K 200 grs. anestesiado con ETER inyectamos 5 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo. Se registra un rápido descenso casi igual que en el caso de la anestesia con barbituricos pero en lugar

de quedar sostenido enseguida se inicia el ascenso de la grafica y vuelve alcanzar la línea base de partida en la que se estabiliza. Viendose que es una acción pasajera.

Grafica - 24 - En un perro de 9 K 160 grs. anestesiado con Eter inyectamos por vía intravenosa a 4c.c. de Extracto de Hojas de Olivo observando rápido descenso de la presión sanguínea con una rápida reacción de recuperación que va subiendo hasta alcanzar otra vez la línea base de partida de donde se estabiliza.

Grafica - 25 - En un perro de 8 K. 150 grs. anestesia superficial con ETER.

Inyectamos 1c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo por vía intravenosa.

Se registra en la grafica un descenso rápido seguido de una ligera y breve recuperación hasta la línea de base de partida.

Inyectamos otro 3 c.c. y logramos una nueva

baja de presión con una recuperación más lenta a la línea base de partida unos 3 cm. pero con tendencia a la recuperación total sin sostenerse.

Grafica - 26 - Perro de 9 K 680 grs.

Anestesiado con ETER.

Se inyectan 2 c.c. de Extracto fluido de Olivo y se comporta al repetir la inyección con 3 c.c. después de haberse recuperado de manera en que se recupera más lentamente hacia la línea base de partida donde se estabiliza. Así es que la hipotensión no se sostiene.

Grafica - 27 - Para probar la escasa toxicidad del Extracto de Hojas de Olivo inyectamos 15 c.c. y se produce un descenso de 6 cm. de mercurio, de la presión sanguínea que se refleja en la grafica por un rápido descenso y después lentamente con una pendiente suave, va subiendo poco a poco hasta recu-

perar su valor primitivo estabilizandose en la línea base de partida. No se sostiene la acción hipotensora y se presenta ningún fenómeno toxico apesar de la gran dosis administrada.

Grafica - 28 = Cuando se inyecta en un perro anestesiado con barbituricos una pequeña cantidad 1 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo se produce un descenso de la presión sanguínea seguido de rápida recuperación igual que en el caso anterior con eter pero sin aumentarse las dosis de Olive al alcanzar la dosis de 6 c.c. para un perro de 9 K 300 grs. Se sostiene la hipotensión bastante tiempo.

Grafica - 29 = Se repiten las mismas condiciones y resultados de la Grafica 28 con Hipotensión sostenida por la acción del Extracto fluido de Olivo con la anestesia del barbiturico.

Grafica - 30 = Se repiten las condiciones y resultados de las G

ficas 28 y 29 con acción Hipotensora sostenida y estabilizada por debajo de la línea de partida por la acción del Olivo y Barbituricos.

Grafica 31 32 y 33- Se repiten las condiciones y resultados de las Graficas 28-29 y 30 y cuando se tiene estabilizada la baja de tensión lograda vemos en la 31 que no se modifica por la acción del S. Atropina administrado por vía intravenosa. Estabilizandose y sosteniendose la hipotensión lograda.

Grafica - 34 - 35 - 36 - 37 - 38. Fruto de Olivo - Aceitunas.

En un animal de 9 K 100 grs. anestesiado con Barbiturico: Inyectamos 3 c.c. de Extracto acuoso de aceitunas (Fruto de Olivo) y se produce una rápida baja de la presión sanguínea de la que se recupera instantaneamente dando a la grafica forma de aguja con la pendiente de recuperación más lenta; cada vez que inyectamos de nuevo cantidades de 5 - 10 y 20 c.c. observando que las bajadas de tensión no

son proporcionales a las cantidades de extracto inyectadas y que los mecanismos reguladores al reaccionar producen una subida que sobrepasa los valores iniciales de la presión quedando un resultado final de hipertensión con relación al comienzo del experimento.

Grafica - 39 - Ensayo en blanco de la acción de la Atropina sobre la Tensión arterial.

En perro de 7 K 300 grs. anestesiado con ETER= Se inyectan 0'5 miligramos de S. Atropina observandose que en la grafica producen un descenso de tensión en el animal integro.

Grafica 40 y 41 - Animal con Atropina Ext. Olivo.

En perro de 9 K. 300 grs. Anestesiado con ETER.

Inyectamos 3 miligramos de Sulfato de Atropina.

Se produce un descenso de la tensión arterial del cual se recupera espontaneamente pasandose algo de la línea base de partida.

Inyectamos 2/3 de c.c. de Extracto de Hojas de Olivo. Se produce un descenso de la presión semejante al logrado con la atropina, del cual se recupera lentamente subiendo hasta la línea de partida y rebasandola hacia arriba estabilizandose en un estado de ligera hipertension por exceso de reac-

ción, de los mecanismos reguladores.

150

Grafica - 42 - Atropina Barbiturico.

En un perro / 8 K 360 grs. integro.

Anestesiado con éter se ensaya la acción hipotensora de los barbituricos.

Cuando se han estabilizado la grafica despues de la anestesia y de las manipulaciones operatorias.

Se le inyecta 3 miligramos de Sulfato de Atropina y se produce un descenso de la presión sanguínea del cual se recupera estabilizandose de nuevo en la línea de partida.

Se inyectan 100 miligramos de Solución de Barbitúrico por Kg. de peso y se produce un descenso brusco de presión que se sostiene bajando la grafica unos 8 centímetros de la línea de partida y sosteniendose y estabilizandose en línea paralela a dicha línea de partida.

Grafica - 43 - Ergotamina H. Olivo.

En perro de 9 K. 90 grs. anestesiado con ETER, .
Cuando se ha estabilizado la Gráfica .

Inyectamos 1 milígramo de Ergotamina se produce una hipertensión que se registra por una subida en la línea de la Gráfica.

Cuando ha descendido la gráfica a la línea base de partida.

Inyectamos 2/3 c.c. de Extracto fluido de Olivo y se produce una ligera depresión que se recupera inmediatamente al valor inicial y aun le sobrepase con ligera Hipertensión.

La acción del Extracto de Olivo queda anulada por la acción previa del simpaticolitico Ergotamina.

Gráfica 44 - 45 ETER - ATROPINA. Veratrum A.

En un perro de 5 K. 800 grs. anestesiado con ETER

Inyectan 1 milígramo S. Atropina despues Veratrum A.

Gráficas 46 y 47 - "Rocha da Silva" Acción tripsica de veneno de cobra.-

Ensayos experimentales acerca de la acción del Extracto de Olivo sobre las globulinas del suero. No se produce Hipotensión por la incubación "in situ" del suero con Ext. de Olivo. No se produce tampoco por la incubación "in vivo" y extracción de sangre.

Gráfica - 48 - Eter. Veratrum A.

Perro 11 K. 530 grs.

Anestesia superficial con ETER.

Solución de Alcaloides totales del Veratrum.

Gráfica - 49
Barbitúrico - Veratrum A. Se inyectan 1/4 de miligramos de Alcaloides totales del Veratrum Album.

Se produce un rápido descenso con una línea descendente casi vertical que no se recupera quedando la gráfica paralela alla línea base de

partida de manera análoga a cuando Inyectamos Extracto de Olivo con anestesia de barbituricos.

Gráfica - 50 - Cuando se inyecta previamente T. Ergotamina en perro anestesiado con Eter.

La ergotamina produce un estado de Hipertensión que no se rebaja apenas con la inyección de 0'5 miligramo de alcaloides del Veratrum album quedando tendencia a subir pero encima de la línea de base de partida.

Si ponemos una dosis fuerte de alcaloides de Veratrum A. se produce bajada de presión, pero los mecanismos reguladores se sobrepasan en su reacción la línea normal; y queda Hipertensión.

Gráfica - 51 - En perro de 5 K. 90 grs. anestesiado con ETER.

Se inyecta un c.c. de T. Ergotamina observando que se produce una ligera hipertensión en la gráfica se sobrepasa la línea base de partida.

Inyectamos 1 miligramo de alcaloides del Veratrum album y se produce un descenso de tensión que se sostiene

ne por debajo de la línea base de partida y que hay que medir con relación a la hipertensión producida por la Ergotamina.

Grafica - 52 - Gato espinal -

La acción de sucesivas inyecciones de solución del alcaloide del Veratrum album no produce la respuesta en el animal integro debido a que su acción hipotensora se ejerce a través de los reguladores centrales que en este caso estan destruidos por la decapitación

Gráfica - 53 - En perro anestesiado con ETER.

Injectamos Bromuro de Tetra-Etil.-Amonio = T.E.A.

Se produce descenso rápido de la presión sanguínea

que se sostiene y estabiliza con Hipotensión como en el caso del Extracto de Olivo con Anestesia con Barbiturico.

Gráficas 54 y 54 bis. En perro anestesiado con barbituricos.

Al inyectar T.E.A. 0.2 grs. se produce una rápida

subida de la presión sanguínea que cede pronto bajando y estabilizandose en Hipotensión sostenida por debajo de la línea de partida del experimento.

Se repite el experimento en varios animales y no podemos explicar la violencia hipertensión inicial al inyectar el T.E.A. que no se presenta cuando la anestesia es de ETER.

Gráfica - 55 - Barbitúrico - Ergotamina - Tetra Etil. Amónio..

Cuando además de anestesiar con barbituricos inyectamos 0'5 miligramos de T. de Ergotamina se produce una fuerte hipertensión con recuperaciones y bajadas sucesivas para seguir subiendo.

Si cuando está subiendo se inyecta primero 0'2 de T.E.A. y después 0'3 de T.E.A. se normaliza la gráfica quedando estabilizado pero con hipertensión con relación a los valores de la presión de la sangre iniciales.

La ergotamiba neutraliza la acción hipotensora del
T.E.A.

Gráfica - 56 - Barbiturico - Atropina - T.E.A.

En un animal anestesiado con barbituricos.

Si previa inyección de Atropina, inyectamos solución de T.E.A. solo se produce un ligero descenso de la presión sanguínea.

La acción hipotensora del T.E.A. queda ^{casi} anulada por la inyección previa de Atropina.

Gráfica - 57 - ETER - Veratrum. Album.

En perro de 4 K. anestesiado con ETER.

Inyectamos solución de alcaloides del Veratrum Album 0'25 miligramos por 1.c.c.

Se produce un fuerte y rápido descenso de la presión sanguínea quedando la presión más baja sostenida durante algun tiempo.

Gráfica - 58 - Barbiturico - Veratrum album.

En perro de 6 K. anestesiado con barbituricos.

Inyectamos solución de alcaloides del Veratrum album.

Se produce un descenso de la presión sanguínea sostenido y duradero.

Gráficas 59 y 60 - Gato espinal. Eter - Veratrum album.

156

En gato espinal anestesiado con ETER.

Injectamos solución de alcaloides del Veratrum A.

Se produce una ligera subida. Cuando se insiste en la inyección de 2 c.c. de la Solución del Alcaloides del Veratrum Album. 0'25 miligramos = 1 c.c. Se produce una baja de la tensión semejante a la normal.

Gráfica - 61 - ETER. Rauwolfia s.

En gato integro anestesiado con ETER.

Injectamos solución de alcaloides de Rauwolfia serpentina 0'5 miligrs. 1 c.c.

Se produce un descenso de la presión sanguínea que se va recuperando poco a poco.

Si insistimos en la inyección de Rauwolfia s. el animal muere por acción tóxica.

En el gato espinal la acción hipotensora de la

Rauwolfia no varía.

Gráfica - 62 - Gato integro 2.900 grs. Barbituricos. Rauwolfia S.

Inyectamos alcaloides de Rauwolfia s. 0'5 c.c. = 025 miligramos animal anestesiado con barbituricos,

Se produce un descenso de presión sanguínea que queda sostenido.

Si insistimos en la inyección de 1 miligramo de alcaloide muere el animal por acción tóxica.

Gráfica - 63 - Gato integro 2.500 grs. Anestesia barbiturica - Solución de Atropina - Rauwolfia. s.

Inyectamos en animal integro anestesiado con barbituricos solución de atropina y despues solución de alcaloides de Rauwolfia s.

Se observa que el efecto es escaso y que tiende a recuperarse sin sostenerse.

La atropina impide el efecto de la Rauwolfia sobre la tensión sanguínea.

Gráfico - 64 - Gato espinal 2.600 grs. ETER - Rauwolfia. s.

La descerebración del animal no afecta a la acción hipotensora de la Rauwolfia s. que es periférica y simpaticolítica anti-adrenalina.

Gráfica - 65 - Gato descerebrado 3 Kg. Barbiturico.

Injectando solución de los alcaloides de la Rauwolf s. en el animal espinal anestesiado con barbituricos se logra poca acción por estar ya la presión muy rebajada, por la descerebración hemorragia y acción del barbiturico.

Pero sigue lograndose acción hipotensora con la Rauwolfia s. que tiene acción periférica,

Al inyectar una dosis mayor muere el animal por acción tóxica.

Gráfica - 66 - Gato espinal. Sol. S. Atropina. Rauwolfia s.

Injectando atropina en el animal espinal vemos que aumenta la presión sanguínea.

No varía esta hipertensión inicial aunque se inyecte Rauwolfia s.

La acción hipotensora de la Rauwolfia se anula por previa inyección de S. Atropina.

Gráfica 67 - Gato espinal . 4 K. Barbiturico. Atropina. Rauwolfia.s
 Inyectando atropina gato espinal anestesiado con barbiturico.

Se produce una ligera hipertensión.

Inyectando Sol. de Rauwolfia s. no se produce la acción hipotensiva característica.

Gráfica - 68 - Gato integro. 2.500 kg. ETER. Ergotamina. Rauwolfia s.
 Inyectando en gato integro anestesiado con ETER.
 Solución de T. de Ergotamina y despues Rauwolfia serpentina 0'25 miligramos.

Se observa un aumento de tensión sanguínea contra el cual no logra acción hipotensora la Rauwolfia serpentina.

Cuando se inyecta otra dosis de 1 c.c. de Rauwolfia s. el animal muere por acción toxica.

Gráfica - 69 - Gato integro 2.600 kg. Barbiturico. Ergotamina. Rauwolfia serpentina.

Inyectando en animal integro anestesiado con barbituricos solución de T. de Ergotamina y despues Rauwolfia serpentina no tiene acción hipotensora pues la ergotamina ha actuado antes como simpaticolitica.

Gráfica - 70 - Gato integro. 2.500 kg. ETER. Ergotamina. Rauwolfia.s.
Inyectando en animal integro anestesiado con ETER, solución de ergotamina se produce una hipertensión que puede rebajar la inyección posterior de la Rauwolfia s.

No se logra la acción hipotensora de la Rauwolfia en presencia de Ergotamina.

Si insistimos con otra dosis de Rauwolfia s. el animal muere por acción tóxica,

- Gráficas 71 y 72 - Gato espinal. Barbituricos. Ergotamina. Rauwolfia.s
Inyectando en animal espinal anestesiado con barbituricos solución de T. de Ergotamina se produce un brusco aumento de presión sanguínea que no cede ni le produce acción alguna el que inyectemos alcaloides de la Rauwolfia s. si insistimos en estos alcaloides el animal muere por acción tóxica.
- Gráfica - 73 - Gato integro. Barbiturico. Ext. Hojas Olivo.
Se inyecta Extracto de hojas de olivo en gato integro anestesiado con barbiturico.
Se produce descenso de la presión sanguínea que se sostiene durante mucho tiempo estabilizada por debajo de la línea de partida.
- Gráfica - 74 - Gato integro. ETER. Atropina. Ext. Hojas de Olivo.
Se inyecta Extracto de hojas de olivo en gato integro anestesiado con ETER, en el que se ha inyectado previamente solución de S. Atropina.

Gráfica - 75 - Nomse produce acción alguna hipotensora por anularla

Gato integro - Barbi— Ia Atropina.
turice -Atropina.
Ext. Hajas de Olivo.

Gráfica - 76 - Gato integro - ETER. Ergotamina. Ext. H. Olivo.

y 76 *h* Inyectamos en animal integro anestesiado con ETER so-
lución de T. de ergotamina y despues Extracto de Oliv
Se observa fuerte elevación de presión sanguínea con
la ergotamina y el previo de Extracto de H. de Olive
se produce un descenso que se recupera pronto para
quedar en la línea de partida.

Gráfica - 77 - Gato integro. 3 k. 300 grs. ETER. Veratrum album. In-
yectamos 1 c.c. Veratrum album. 1 c.c. = 0'25 miligs.
Se observa descenso que tiende a recuperarse.
Insistir con 2 c.c. aumenta el descenso y con otros
3 c.c. Muere el animal por acción tóxica.

Gráfica - 78 - Perro 4 k. Anestesia Eter. Rauwolfia s.

Injectamos 0'5 milgrs. de Rauwolfia s.

Se produce fuerte descenso de presión que se recupera y vuelve al valor inicial.

Gráfica - 79 - Perro 13 K. Barbitúrico atropina Rauwolfia s.

Injectan 0'25 milgrs. S. Atropina y despues se observa ligero descenso que aumenta al injectar Rauwolfia, para volver a la línea de partida.

Gráfica - 80 - Perro 6'755 grs. Eter Atropina Rauwolfia.

Injectan 0'25 miligrs. Atropina y se produce ligero descenso.

Se inyecta Rauwolfia y desciende más pero rápidamente se recupera.

Se inyecta de nuevo 2 c.c. y se sostiene el descenso ante mayor dosis muere.

Gráfica - 81 - Perro 7 K. integro. Barbiturico Ergotamina Rauwolfia.

.Injectamos Ergotamina 0'50 miligrs. = 1 c.c. por vía

intravenosa produciendose un gran aumento de la presión arterial.

Se inyecta 1 c.c. de Rauwolfia y desciende pero reacciona arriba y pasa de la línea de partida si insistimos con Ginergeno no vuelve a subir y si insistimos con 1 c.c. de Rauwolfia el animal muere por acción tóxica.

Gráficas 82 -83. Animal integro 3 K. 100 y 2.900 Kgrs.

Anestesia barbiturico. Extracto Hojas de Olivo
ACETILADO.

Observamos que con menos dosis se produce más efecto hipotensor que con el extracto antes de acetilar.

Apéndice.-

~~=====~~

Gráficas 34 á 38

El extracto acuoso alcalino del FRUTO DE OLIVO (aceitunas) produce en el animal íntegro por inyección intravenosa un inmediato descenso de la presión sanguínea del que se recupera el organismo, ascendiendo de nuevo y sobrepasándose los mecanismos reguladores en su acción sigue subiendo, más arriba de los valores que tenía al comenzar el experimento, registrándose un efecto final de HIPERTENSION SOSTENIDA.

Los extractos con cloroformo y éter de petróleo que extraen de las Hojas de Olivo, productos insolubles al agua - Al ser administrados en suspensión acuosa por vía intravenosa carecen de la acción Hipotensora que hemos comprobado en los extractos acuoso de hidroalcohólicos.

ACCION HIPOTENSORA DEL VERATRUM ALBUM. (Graficas 48 á 52 y 57 á 60)

La solución de alcaloides totales del Veratrum album en Animal Integro anestesiado con Eter, inyectada por vía intravenosa produce un DESCENSO DE LA PRESION SANGUINEA de una intensidad y duración mayor o menor según la dosis, del cual se recupera el organismo por medio de sus mecanismos reguladores fisiológicos, al pasar cierto tiempo que siempre es menor que el correspondiente a su eliminación por los emuntorios naturales.

Esta acción es cualitativamente semejante a la de las Hojas de Olivo pues con la anestesia barbitúrica se produce un Descenso de la Presión Sanguínea sostenido durante mucho tiempo, con una acción sinérgica superior a la suma de sus respectivas acciones.

Esta acción hipotensora se anula o disminuye por la acción previa de la ATROPINA y de la Ergotamina que bloquean los efectos perifericos.

En el Animal Espinal no tiene acción por estar aislados los Mecanismos Centrales de regulación de la PRESION SANGUÍNEA.

El Veratrum album tiene acción sobre los mecanismos centrales que regulan la Presión Sanguínea.

(Graficas 61 á 72 y 78 á 81).

La solución de alcaloides totales de la Rauwolfia serpentina en Animal Integro anestesiado con Eter, inyectada por vía intravenosa produce un DESCENSO DE LA PRESION SANGUINEA de una intensidad y duración mayor o menor según la dosis, del cual se recupera el organismo por medio de sus mecanismos reguladores fisiológicos, al pasar cierto tiempo que siempre es menor que el correspondiente a su eliminación por los emuntorios naturales.

Esta acción es cualitativamente semejante a la de las Hojas de Olivo, pues con la anestesia barbitúrica se produce un Descenso de la Presión Sanguínea sostenido durante mucho tiempo, con una acción sinérgica superior a la suma de sus respectivas acciones. Es más tóxico que las hojas de Olivo.

En el Animal espinal tiene el mismo efecto que sobre el animal integro lo cual prueba que la acción de la Rauwolfia s. es antiadrenalinica, simpaticolitica-periferica ya que se anula con previa inyección de ATROPI-NA.

ACCION HIPOTENSORA DEL T.E.A. (Graficas 53 á 56).

La solución de Tetraetilamonio al 10 % inyectada en el animal integro anestesiado con Kter.

Produce un Descenso sostenido de la PRESION ARTERIAL de una intensidad y duración que depende de la dosis tardando mucho tiempo en recuperar el valor del comienzo del ensayo produciendo una HIPOTENSION SOSTENIDA.

Cuando la anestesia se hace con barbitúricos los efectos son algo más sostenidos que con el éter.

Sobre el animal espinal en el que se han eliminado los mecanismos centrales de regulación, la acción del T.E.A. no varía, sigue produciendo HIPOTENSION SOSTENIDA, comprobado esto que actua por bloqueo ganglionar o sea sobre mecanismos reguladores periféricos.

ACCION HIPOTENSORA DE HOJAS DE OLIVO

168

(Gráficas 15 a 47 y 73 a 77)

El Extracto acuoso de Hojas de Olivo ("Olea Europaea¹") inyectado por vía intravenosa en el ANIMAL INTEGRO (gato, perro) anestesiado con Eter produce un DESCENSO DE LA PRESION SANGUINEA de una intensidad y duración mayor o menor según la dosis del cual se recupera el organismo medio de sus mecanismos reguladores fisiológicos al pasar cierto tiempo, que siempre es menor que el correspondiente a su eliminación por los excrementos naturales.

Esta ACCION HIPOTENSORA de las Hojas de Olivo puede SOSTENERSE en su duración repitiendo en sucesivos intervalos de tiempo su administración.

La acción Hipotensora de las Hojas de Olivo, se sostiene de manera muy duradera, por la asociación con los Barbitúricos con los que actúa de manera sinérgica, con acción superior a la suma de las acciones aisladas de cada uno.

La ACCION HIPOTENSORA de las Hojas de Olivo SE ANULA rápidamente por la previa acción en el animal íntegro de la ATROPINA (Parasimpático-

lítico) y de la ERGOTAMINA (simpaticolítico) como consecuencia de la modificación por estos fármacos de los mecanismos REGULADORES PERIFERICOS de la presión sanguínea.

La acción hipotensora de las Hojas de Olivo No se anula en el animal ESPINAL aunque se supriman los reguladores centrales de la presión sanguínea.

Demostrando que la Acción Hipotensora de las Hojas de Olivo se ejerce a través de los mecanismos periféricos de regulación por efectos anti-adrenalínicos ó simpaticolíticos, o parasimpaticomiméticos.

. Esta Acción Hipotensora se aumenta cinco veces por acetilación lo cual indica que hay alguna participación de la colina, confirmándose esto con el hecho de que al añadir suero sanguíneo fresco el extracto de Hojas de Olivo acetilado se pierde este aumento de acción por que la colinesterasa del suero anula la acetilación.

BASES FARMACOLOGICAS EXPERIMENTALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERT

70
ION

=====

Del estudio comparativo realizado con las drogas hipotensoras:
Hojas del Olivo.- Veratrum album, Rauwolfia serpentina y Tetraetilamonio
deducimos las siguientes:

CONCLUSIONES.-

=====

El Extracto acuoso y el hidroalcohólico de las Hojas de Olivo
(Olea Europaea. L.) inyectados por vía intravenosa en animales íntegros
y espinales: Produce un efecto HIPOTENSOR sobre la presión sanguínea, muy
semejante a los que produce el Veratrum album, Rauwolfia serpentina y el
Tetraetilamonio, por diferentes mecanismos.

Las sustancias extraídas de las Hojas de Olivo por el cloroformo
o el éter de petróleo, inyectadas en suspensión acuosa por vía intraveno-
sa. No tienen acción hipotensora.

El extracto acuoso alcalino del Fruto de Olivo (aceitunas):
Produce inyectado por vía intravenosa un efecto HIPERTENSOR.

El mecanismo de la acción hipotensora de las Hojas de Olivo se demuestra en nuestros experimentos. 1.951-1.954, que es análogo al de la Rauwolfia serpentina, y que actúa a través de los reguladores periféricos de la presión sanguínea, como simpaticolítico, por acción parasimpaticomimética, por intermedio de una substancia con acción colínica, en el caso del Olivo.

En el caso del Veratrum album, comprobamos que se verifica a través de los reguladores centrales, pues no ejerce acción hipotensora en el animal espinal. Y en el caso del Tetraetilamonio = T.E.A., que se efectúa a través de los reguladores periféricos por bloqueo ganglionar, siendo su acción hipotensora en el animal íntegro y en el espinal, de igual intensidad y muy estabilizada y sostenida.

La acción hipotensora de las Hojas de Olivo, Veratrum album y Rauwolfia serpentina se estabiliza y sostiene por más tiempo, cuando se asocian a preparados barbitúricos.

Esta acción hipotensora de las Hojas de Olivo se aumenta varias veces, cuando se acetila en extracto acuoso.

Este aumento de la acción hipotensora de las Hojas de Olivo logrado por la acetilación de su extracto acuoso, disminuye otra vez cuando se hierve con alcalis o se añade al extracto acetilado, suero sanguíneo fresco, (acción colinesterasa?)

La acción hipotensora normal de las Hojas de Olivo sobre la presión arterial se anula y aún se invierte hasta la hipertensión por la inyección previa en el animal de Atropina ó de Ergotamina, por actuar sobre los reguladores periféricos de la presión arterial.

En los intentos de aislamiento del principio activo del extracto acuoso y del hidroalcohólico de las Hojas de Olivo llevados a cabo por cromatografía en columna de óxido de aluminio, hemos logrado entre otras una que llamamos "fracción carotenoide" que no es activa, y una "fracción con acción colínica hipotensora".

El elemento o elementos de la fracción colínica precipitan con el Ácido fosfotúngstico y con la Sal de Reinicke (Cromidiamoniotetrasulfocianuro de amonio), como la colina.

La toxicidad comparada de estas cuatro drogas, deducida de su empleo en nuestros experimentos en dosis terapéuticas con acción hipotensora, se establece en el siguiente orden de menos a más.

Extracto AS DE OLIVO 100 miligramas	Solución 10% TETRAETILAMONIO 100 miligramos	Alcaloides Totales VERATRUM ALBUM 0,25 miligramos	Alcaloides Totales RAUWOLFIA SERPENTINA 0,25 miligramos.
---	---	---	--

B I B L I O G R A F I A

- A.A. BRUST, W. RAUSOFF, M.F. REUSER y E.B.- J. Lab. Clin. Med. 36, 804, 1940.
- ABEL y PAGE.- J. Exp. Med. 75, 305, 1942.
- ABERHOUSE.- Surgery, 9, 942, y 10, 147, 1941.
- ABRAMI, ISELIN y WALLICH.- Press. Med. 47, 137, 1939.
- ABRAMSON y FIERST.- Am. Heart. J. 23, 84, 1942.
- A. C. CORCORAN e I.H. PAGE.- Ann. Int. Med. 21, 747, 1944.
- A.C. CORCORAN, I. H. PAGE, G.M. G. MASON, R.D. TAYLOR y H. DUSTAN.-
- A. C. CORCORAN, e I.H. PAGE.- Ann. Int. Med. 21, 747, 1944.
- A. ELLIS.- Lancet. 1, 977, 1938.
- A. GROLLMAN.- Am. J. Physiol, 157, 21, 1949.
- A. MAZUR y E. SHORR.- J. Biol. Chem. 176, 771, 1948.
- A.A. BRUST, W. RAUSOFF, M. F. REISER y E.B.- J. Lab. Clin. Med. 36, 804, 1950.

A. GROLLMAN y A. KONNERT.- Endocrinology, 48, 213, 1950.

A. KAPERT.- Supplementum XII, Act. Med. Helv. 1949.

A.S. REILMAN y F.H. ESPTEIN.- Proc. Soc. Biol. me. 70, 11, 1949.

A.P. SHAPIRO y E.D. FERRIS.- Ann. Int. Med. 36, 792, 1952.

A.L. GROPER, A. SURTSHIN y J.T.H. HEDRICK.- Arch. Int. Med. 87, 789,
1951.

A. SOFER.- Jour. Am. Med. Ass. 148, 58, 1952.

A.C. CORCORAN, I.H. PAGE, G.M.C. MASON, R.D. TAYLOR y H. DUSTAN.- Arch.
Int. Med. 87, 732, 1951.

A.W. CONTRATTO y M.B. ROGERS.- New England JJourn, Med. 237, 748, 1947.

A. MARZONI y J. P. HENDRIX.- Ann. Surg. 127, 968, 1948.

A. GROLLMAN, J. R. WILLIAMS y T. R. HARRISON.- Journ. Am. Med. Ass. 115,
1169, 1940.

ARRUGA.- Conferences Ophtalmologiques, Lausana, 154, 1937.

- BARGER G. DALE H. H. - J. Physiol, 47; 19, 1910.
- BACQ Z. M. Arch, intern. Physiol, 36; 167. 1933.
- BACQ Z. M. Fisher P. Arch, intern. Physiol. 55; 73, 1947.
- BACQ Z. M. Compt rend. Soc. Biol. Paris, 141; 537, 1947.
- BINET I, BARNSTEIN M. Compt. rend. Soc. Biol. 143; 1344, 1347, 1949.
- BINGER C. Bull. N.Y. Acad. Med. 21; 610. 1945.
- BLASCKKO H. J. Physiol, 101; 337. 1942.
- BOWEN B. D. Coomb H. D. Pike F. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 19; 181, 1922.
- BRAUL MENDEZ E. Rev. Soc. Arg. Biol. 8; 463, 1932.
- BRAVER M. OPPENHEIM E. Bull. N.Y. Acad. Med. 27; 549. 1951.
- BURN J.H. HUTCHEON D.E. J. Pharmacol. 4; 373, 1919.
- BORDELEY y WACKER. Bull. John. Hopk. Hosp. 38; 320, 1926.
- BOTHE. J. Urol. 42, 969, 1939.
- BOHN. Zeits. f. klin. Med. 123; 558, 1933.
- BING. Am. J. Phys. 132; 497, 1941.
- BERBLINGER. Virchs. Arch. 309; 302. 1942.

- B. W. ZWEIFACH y E. SHORR (cit. PAGE.- Arch. Int. Me. 87, 732, 1951).
- BOGER y WEZLER.- Kin. Wschr. 17, 559, 602, 1185 y 1241, 1936.
- BOYD y LEWIS.- J. Urol. 39, 627, 1938.
- BRAASCH y STRONG.- J. Urol. 50, 525, 1943.
- BRAUN y SAMET.- Naun. Schmied. Arch. 177, 662, 1933.
- BRAUN MMENENDEZ.- Tesis, Buenos Aires, 1934.
- BREUNING.9 Zeits, f.d. ges. exp. Med. 90, 28, 1933.
- BUGBEE.- J. Urol. 50, 647, 1943.
- BULLRICH.- Comp. pers.
- BURKLAND.- J. Urol. 46, 638, 1941.
- BUTLER.- J. Clin. Inv. 16, 889, 1937.
- BAILLIART.- La circulation rétinienne. Doin. Paris, 1923.
- BASABE HORACIO.- Rev. Méd. Latino-Amer. XXVI Feb. 1941.
- BASABE HORACIO, GENTILLO FRANCISCO A. y CHAROWSKY FERNANDO.- El día Med. 21, IX, 1950.
- BINET y HIRSTEIN.- La Prensa Med. 9299, 1949.

- CAIMA I. WRIGHT S. J. *Physiol.* 106; 211, 1947.
- CANNON W. B. ROSENBLUETH A. *Amer. J. Physiol.* 104; 557, 1933.
- CASTLEMAN B. SMITHWICK R.H. *J.A.M.A.* 121,
- CASTLEMAN B. SMITHWICK R.H. *J.A.M.A.* 1943. 1256, 1943.
- CICARDO V.H. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 80, 199, 1949.
- CICARDO V.H. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 83; 174. 1950.
- CICARDO V.H. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 26; 46, 354, 1950.
- CICARDO V.H. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 27; 302, 1951.
- CLARK G. WANG S.C. *Amer. J. Physiol.* 127; 597, 1939.
- CLEGHORN R.A. Fowler J.A. Greenwood. W.F. Clarke P.W. *Am. J. Physiol.* 161; 21. 1950.
- CHANG H. C. CHIA K.F., HSU C.H. Lim R.D.S. *Chin J. Physiol.* 12, 309, 1937.
- CHASSIS y KERSH. *J. Clin. Inv.* 20; 555, 1941.
- CLAWSON. *Am. Heart, J.* 17; 387, 1939.
- CORCORAN y PAGE. *Am. J. Phys.* 123, 43, 1938.

- DIXON W, HELLER H. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166; 265, 1932.
- DICKER. Comp. Rend. Soc. Biol. 124, 303, 1937.
- DIECKMAN y MICCHEL. Arch. Int. Med. 55. 420, 1935.
- DIELL y SUTHERLAND. Arch. Int. Med. 36, 151, 1925.
- DOCK. Am. J. Phys., 130, 1, 1940.
- DOCK, SCHIDLER y MOY. Am. Heart. J. 23, 513, 1942.
- DOXIADES. Erg. inn. Med. u. Kind. 35. 98, 1929.
- DRAPER. Human Constitution. Ed..Saunder, 1924.
- D. LOOFBOUROW y R.S. PALMER.- New England Journ. of. Med. 243, 296, 1950
- DICKSON WRIGHT.- The Royal Soc. of. Med. 1946, 39, 707.
- DUBOIS.- Ann. d'Ocul, 138, 1934.
- DUKE-ELDER.- Recientes adquisiciones en Oftalmología (ed. esp), 177, 1930.

- EHRSTROM M.C. Acta. Med. Scand. 122, 546, 1945.
- EULER U.S. von. Skand. Arch. Physiol. 80; 94, 1938.
- EULER U.S. von Acta. Physiol. Scand. 12; 73, 1946.
- ELLIS. Lancet. 1. 977, 1938.
- ENGER y BINGER. Proc. Sr. Meet. Mayo Clin. 14; 314, 1939.
- ENGER. Deutxh. med. Wachr. 68; 448, 1942.
- ENGER. Therap. d. Gegenw, 83; 54, 1942.
- ERNST y STAGELSCHMIDT. Zeits. f. d. ges. exp. Med. 73; 678, 1930.
- EVANS, J. Lab. a. Clin. Med. 22; 1.117. 1937.
- E. J. MULMAD y col.- Ann. Int. Med. 30, 1033, 1949.
- E. BRANN y MENENDEZ.- Rev. Soc. Arg. de Biol. 25, 152, 1949.
- E. KOCH y H. MIES.- Krankheitsforschung, 7, 241, 1929.
- E.D. FREIS, J. G. MCKAY y W.F. OLIVER.- Circulation, 5, 28, 1952.
- E. CASTRO FARINAS.- Rev. Clin. Esp. 43, 299 y 348, 1951.
- EUGENIO j. ISASI.- Sistole (Organo de la Fundación Procardias de Montevideo). sept. 1950.

- E. BRAUM MENENDEZ, J. C. FASCIOLLO, J. F. LELOIR, J.M. MUÑOZ y A.C. TA
QUINI.- Hipertensión arterial Inefrógica, Bs, As. 1943.
- E. CASTRO.- Rev. Clin. Esp., 43, 220, 1951.
- E.D. FREIS.- Medic. Clin. of North Am. 32, 1247, 1948.

- FARRIS E.J., YEAKEL E.H. MEEDOFF H.S. Amer. J. Physiol. 144; 331, 1945.
- FAHR. Virchs. Arch. 309; 16, 1942.
- FAUGH. Blood Pressure. Ed. Saunder. 1916.
- FELD y WENSTRAND. Am. J. Med. Sci. 205; 61, 1943.
- FISHBERG. Hypertension a. Nephritis, 4ª ed. Ed. Bulliere-Tyndall a. Cox
Londres 1939.
- FOLKOW B. UNDS B. Acta. Physiol. Scand. 16; 22, 1948.
- FLAXMAN. Ann. Int. Med. 15; 821, 1941.
- FOA, FOA y PEET. J. Clin. Inv. 22; 727, 1943.
- FREIBERG y PEET. J. Clin. Inv. 16, 49, 1937.
- FRIEDMAN, SELZER y ROSENBLUM. J. Am. Med. Ass. 117, 92, 1941.
- FROHLICH. Med. Klin. 2, 1196, 1937.
- F. VOLHARD.- Stanford. M. Bull. 6, 13, 1948.
- F.H. SMIRK.- Brit. Med. J. 4609, 791, 1949.
- F.W. LOVEJOY, R.A. BRUCE, R.N. NYE, G.WELLS, D.D. BRODY y J. MUXWOETHY
Am. J. Med. Sci. 222, 129, 1951.
- F. ODENTHAL.- Dtsch. Med. Wchr. 76, 1907, 1951.

F.C. REUBY.- Proceed. of. the Soc. for exper. Biol. and. Med. 73, 102,
1950.

F.D. MURPHY.- Journ. of Clinic. Invest. 29, 912, 1950.

F. GARCIA VALDECASAS.- Acta Médica Hispanica, 63, 1950.

FRITZ.- Bull. Soc. Fran. Opht., 293, 1930.

FUSCH-SALZMANN.- Tratado de Oftalmología (ed. esp.) 460, 1935.

- GASKELL W. H. J. *Physiol.* 7; 1, 1886.
- GADDUM J.H. GOODWIN L.E. J. *Physiol.* 105; 357, 1947.
- GOLTZ F. *Virchows Arch.* 29, 394, 1864.
- GOLDBLATT H. LINCH J, HANZAL R.F. SUMERVILLE W.W. I. *Exp. Med.* 59; 347; 1934.
- GREER C.M., PINKSTON J.O., BASTER J.H. BRANNON E.S. J. *Pharmacol.* 60; 108, 1947.
- GRAHAM J.D.P. *Lancet.* 1; 239, 1945.
- GOLDELATT. Harvey. *Lectures.* 33; 237, 1938.
- GOLDBLOOM y LIBIN. *Arch. Int. Med.* 55; 484, 1935.
- GOLDZIEHER. *Endocr.* 16; 20, 1952.
- GREENE. *Lancet*, 2; 79, 1938.
- GRIFFITH y LINDAUER. *Am. Heart. J.* 14; 710, 1937.
- GRUBEL, SHELFORD y EBLUND. *Arch. Int. Med.* 36; 366, 1925.
- GUIST. *Med. Klin.* 27; 195, 1931.

- GENTILE FRANCISCO A, y CHAROVSKY FERNANDO.- La rev. de Med. y C. Afí-
nes XII, No. 134, 262, 1949.
- G.H. HAYWARD.- Lancet, 18, 18, 1948.
- G.E. WARKERLIN y W.G. MOSS.- Proceed, of the Soc. for exper. Biol. and
Med., 53, 149, 1943.
- G.E. WARKERLIN, C.A. JOHNSON, W. G. MOSS, y M.L. GOLDBERS.- Journ. of.
Pharmac. and exper. Therap, 81, 101, 1944.
- GREGOIRE y LIAN.- Bull de la Soc. de Chirurgie, 11 abril 1922.
- GILBERT-SOURDILLE.- Traité d'Opht, Masson, Paris 6, 764, 1939.
- GUIST.- Med. Klin. 27, 195, 1931.
- GUIST.- Zeit. f Aug. 73, 232, 1931.

- HASHIMOTO H. AKATSUKA K. TSUJU I, SHIRAISHI H. *Ann. intern. Med.* 7; 615, 1933.
- HERING H.E. *Carotinusreflexe*, Dresden, 1927.
- HEYMANS C. BOUCKARET J. REGNIER P. *Le sinus carotidien et la zone homologue cardioartic.* Dorn. Paris 1933.
- HEYMANS C. *New. England J. Med.* 219; 154, 1938.
- HERMANN H. Joudan F. Marín G. Vial J. *Compt. rend. Soc. Biol. Paris.* 129; 593, 1938.
- HINES E.A. *J.A.M.A.* 115, 27, 1940.
- HOLMES S.J. *Hum. Biol.* 33: 203, 1931.
- HUGGINS C.B. HASTINGS A.B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 30; 459, 1933.
- HUEPER W.C. *Arch. Path.* 38; 245, 1944.
- HUSLE. *Naun. Schmieds. Arch.* 146; 282, 1929.
- HYNDMAN y PAUL. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 44; 304, 1940.
- H.A. DEROW y M.D. Alrschole.- *Arch. Int. Med.* 14, 1768, 1941.
- H. GOLDBLATT.- *The renal origen of Hypertensión. Amer. Lecture. Serie Springfield III. Ch. C. Thomas, 1948.*

H. SEYLE.- Nature, 158, 131, 1949.

H.A. SCHROENDER y N.S. OLSEN.- J. Clin. Inv. 29, 844, 1950.

H.A. SCHROEDER.- Arch. Int. Med. 89, 523, 1951.

H. SARGE.- Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Torsch. 15 tag. 137, 1949.

H. Rottenstein, O. HERWITS, H. MONTGOMERY, A. SAYEN y L.L. SIEMS.-

Am. J. Med. Soci. 221, 661, 1951.

H.A. SCHROEDER y M.I. GOLDMAN.- Am J. Med. 6, 162, 1949, y H. MAN-

DELBOUM, S.D. STAFF y L.H. FERRER, Ann. Int. Med.

34, 911, 1951.

HAAB.- Oftalmoscopia (ed. esp.) 75, 1908.

HAMLIN E, y WARREN R, y Kennard, New England, J. Of. Med. No. 241, 1949.

Hunt R.J.- Pharm, exp. Therap, 1926, 28, 367.

H. CURRENS, E.A.S. REID, E.A. MAC LACHAN y M.L. TERRY.- Journ Clinic.

Invest. 27, 406, 1948.

H. CHASIS, W. GOLDRING, E. BREED, A. BOLONEY y SMTIN.- Journ.

Clinic. Invest. 28, 775, 1949.

- J.M. BRYANT. V. TOB, G.L. PHYLLIPS y E.E. BLECHER.- Journ, Am. Med.
- Jimenez Diaz .C. Las Hipertensiones Arteriales 1945
- J.M. BRYANT, y E. BLECHER.- Proc. of, the Soc. for exp. Biol. and.
Med. 65, 227, 1947.
- J. GILBERT QUERALTO.- Medicina Clinica 17, 276, 1951.
- J.M. Palacios.- Rev. Clin. Esp. 42, 1951.
- J. WATKINSON y G. ELANS.- British Med. Journ. 1, 595, 1947.
- J. GOBAERTS, C.R.- Soc. Biol. 119, 1181, 1935.
- J.E. Koepsell, J.F. Kuzma y F.D. MUDPHY.- Arch. int. med. 85, 432.
1950.

- KARPLUS J.P. KREILDL A. Pilugers Arch; k 43; 109, 1911.
- KERLEY C.G. LERENZE E.J. J. Pediar. 20; 383, 1942.
- KEELE. Quart. J. Med. 2. 213, 1933.
- KENNEDY, BARKER y WALTERS. Am. J. Dic. Child. 61; 128, 1941.
- KOCH y MIES. Frankheirforsch. 7; 241, 1929.
- KOGLER. Med. Klin. 38; 249, 1942.
- KONSCHEGG. Zeits. f. d. fes. exp. Med. 81, 559, 1932.
- KROETZ. Klin. Wschr. 9; 966, 1930.
- KLYIN. Klinische und experimentelle Studien über die Hypertoniekrankheiten. Ed. Marcus. Estocolmo. 1923.
- KLYIN. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 178. 217. 1935.
- K.S. GRIMSON, M.J. READON, F.A. MARZONI y J.P. HENDRIX.- Ann. Surg. 127, 968, 1948.
- K.S. ALSTAD.- British Med. Journ. 4544, 250, 1948.

LEATHEN J.H. DRILL V.A. Endocrinology, 35; 112, 1944.

LEVY R.L. HILLMAN C.C. STROAUF W.D. WHITE P.D. J.A.M.A. 126; 829,
1944.

LENSEN J. Arch. int. Pharmacodyn. 77; 48, 1948.

LANGE. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 158, 214, 1928.

LAUTER y BAUMANN. Zeis. F. klin. Med. 109; 415, 1928.

LEITER. J. Am. Med. Ass. 111; 507, 1938.

LONGOOPE. Ann. Int. Med. 11; 149, 1937.

AORBER. Am Heart J. 23; 37, 1942.

LUCADON. Klin. Wschr. 14; 1529, 1935.

L.S. SOLOFF, F. BURUET y C.T. BELLO.- Am. Lourn. of. Med. Sci. 216,
665, 1948.

LIAN y H. WELTI.- Med. de l'Acad. de Chirurgie, 1950, No. 32.p. 930.

LIAN y H. WELTI.- 1er. Congres International de Medicine Internationa-
le, Paris, 1950, 26, 3292.

LIAN, H. WELTI y GAQUIERE.- Mem de l'Acad. de Chirurgie, 23 junio
1943, 69, no. 22,23 y 24.

Lian y SCHAQUN.- Bull, et, Mem. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris,
1951, no. 11 y 12 p. 485.

LIAN Y BERGAMO.- Bull. et. Mém de la Soc. Méd. des Hop de Paris, 1948
No. 7 y 8, p. 239, y No. 12 y 13. Semaine des Hôpi-
taux, sept. 1948, No. 70.

LAUBER.- Wiener, Klin, Wschr, 47, 1537, 1934.

- MARTINI V. SACCHI V. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 14; 550, 1939.
- MENINGER K.A. Bull. N.Y. Acad. Méd. 14; 198, 1938.
- MEEDOFF H.S. BONGIOVANNI a.M. Amer J. Physiol. 143; 297, 1945.
- MOSCHOWITZ E. Amer J. Med. Sci. 158; 558, 1919.
- MOSCHOWITZ E. Amer J. Med. Sci. 174; 388, 1927, 178; 244, 1929.
- MULLIN F.J. HASTINGS A.B. LEES W.M. Amer. J. Physiol. 122; 719, 1938.
- MARAÑON. Presión arterial y metabolismo hidrocarbonado, 1925.
- MARAÑON. Prediabetische Zustände, 1927.
- MASTER. A. Heart. J. 5; 291, 1930.
- MAZZEL. Rev. Med. 48; 493, 1931.
- MC KEITH. Brit. Heart. J. 6, 1, 1944.
- MILLER y WILLIAMS. Am. J. Med. Sci. 161. 327. 1827.
- MUFSON. Am. J. Med. Sci. 183, 632, 1932.
- M. GOLDENBERG. H. ARANOW, A.A. SMITH y M. FABER.- Arch. Int. Med. 86,
833, 1950.
- M.M. RAPORT, A.A. GREEN e I.H. PAGE.- Science. 108, 329, 1948.
- M.L. GOLEMAN, A.P. KRISS, H.A. SCHROEDER y D.F. DAVIES. Am. J. Sci.
22, 257, 1951.

- PLATT R. Quart. J. Med. 17; 83, 1948.
- PICKERING. Clin. Sci. 2; 109, 1936.
- PINKOFFS. J. Am. Med. Ass. 93, 63, 1929.
- PORTER y WALKER. J. Am. Med. Ass. 116. 419, 1941.
- PRINZMETAL y FRIEDMAN. Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 35; 122, 1936.
- PRINZMETAL y FRIEDMAN y OPPENHEIMER. Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 38;
93, 1938.
- PRINZMETAL, LEWIS y LEO. J. Exp. Med. 72; 763, 1940.
- PROGER y ARMAN. J. Clin. Inv. 12; 335. 1933.
- P. ARNOLD y H.R. ROSENHEIM.- Lancet, 673, 321, 1949.
- PAL.- Las enfermedades del tono cardiaco y vascular (ed. esp.), 39.
134, 207, 1937.
- PELAEZ-PALACIO.- An. C.S. Valdecilla, 6, 3, 231, 1935.

RAAB W. Klin Wchnsch. 8; 1130, 1929.

RANSON S.W. KABAR H. MAGOUN H. W. Arch. Neurol. Physiol. 33; 467, 1934.

RISEMAN J.E. WEISS S. Amer. J. Med. Sci. 180; 47, 1930.

RUSTIN A. BEARD O.W. SCHAFFER R. L. Amer. J. Med. 4; 228, 1948.

RUHL. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 156; y 48, 1943.

RUSZNYAK. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 158; 98, 1928.

RYTAND. J. Clin. Inv. 17; 391, 1938.

RYTAND y DOCK. Arch. Int. Med. 56; 511, 1935.

RYTAND y HOLMAN. Arch. Int. Med. 67; 1. 1941.

R.S. PALMER, A.F. NYSSEUS y J.C. WHITE.- New England J. Med. 236, 322,
1948.

R.D. TAYLOR, I.H. PAGE y A.C. CORCORAN.- Arch. Int. Med. 88, 1, 1951.

R. ALCALA NUÑEZ.- Rev. Clin. Wsp. 41, 295, 1951.

ROTHLIN (cit. KAPPORT núm. 40).

R.E. WUNSCH, R.D. WARNEKE y C.B. MEYES.- Ann. Int. Med. 33, 613, 1950.

R.H. GOETZ.- La semaine des Hopitaux. Paris 25, 1077, 1951.

R.B. BARLOW y H.R. ING.- Nature, 161, 718, 1948.

R.O. BURUS y G.E. WAKELIN.- Journ. of. Lab. and. Clinic. Med. 38, 796,
1951.

R.E. ESSNER.- Endocrinology, 27, 776, 1940.

R.E. EOSTES.- Am. Journ. Med. Sci. 206, 668, 1943.

R.W. GOLFFORD, G.M. ROTH y W. Kvale.- Journ. of. Lab. and. Clinic.
Med. 38, 812, 1951.

R.H. GOCTZ.- Angiology 2, 1, 1952.

R.H. LYONS, R.B. NELIGH; G.K. MOE y M.M. PECT.- Journ. Am. Med. Ass.
136, 608, 1948.

R. TURNER.- Lancet. 259, 353, 1950.

R.H. WILLIAMS, W.H. DAUGHADAY, W.F. ROGERS, S.P. ASPER y B.T. TOVERY.-
Ann. of. Intern. Med. 29, 510, 1950.

- SABBATINI L. *Rex. Sper. di Feniater.* 27; 946, 1901.
- SALUS F. *Klin. Wehns chr.* 11; 1342. 29; 952, 1941.
- SAFFER D.G. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 44; 82, 1940.
- SCHLTZE V.E. SCHWAB E.H. *Amer. Heart, J.* 11; 66, 1936.
- SHEPPARD M.W. SMOLIL E.A. GILSON A.S. *Amer. J. Psysiol.* 145; 223, 1945.
- SMOLIK E.A. *Surgery*, 15; 460, 1944.
- STHELE R.L. ELISWORTH H.C. *J. Pharmacol.* 59; 114, 1937.
- STERN L. CHVOLES. G.J. *Compt. rend. Soc. Biol. Paris* 112; 568, 1933.
- STEJSKAL, *Med. Klin.* 11, 398, 1931.
- STIEGLITZ. *Arterial Hypertensión. Nueva York* 1930.
- STURM. *Deutsch. Med. Wschr.* 68; 110. 1942.
- SYDERHEIM. *Klin. Wschr.* 6; 1833. 1927.
- S.C. HARRIS, A.C. IVY y L.M. SEARLE.- *Journ. Am. Med. Ass.* 134, 1468, 1947.
- S. LAVILLE.- *Lancet*, 6657, 358, 1950.

TAYLOR D.R. PAGE I.H. CARCORAN A.L. Arch. int. Med. 88; 1. 1951

TIGERSTEDS C. Skand. Arch. Physiol. 48; 138, 1926

TACKER. Am. Heart J. 20; 89. 1940.

TAQUINI. Am. Heart. J. 19; 513. 1940.

TAYLOR Y PAGE. Am. J. Med. Sci. 205; 66, 1943.

TOURNADE y MAIMEJAC. Comp. Rend. Soc. Biol. 100; 708, 1929.

TURNER, SAVILLE.- The Lancet, 2 sept. 1950, pp. 353-358.

THIEL.- Atlas der Augenkrankheiten. Thieme, Leipzig, 107, 1937.

VIEESCHHOVER G. Arch. int. Pharmacodyn, 50; 251, 1935.

VICENT y THOMPSON. J. Phys. 66; 45. 1928.

VOGT. Klin. Wschr. 17; 1.148, 1938.

VOLHARO. En el Hdb. inn. Med. BERGMANN y STAHELIN.

VOLHARO. Klin. Wschr. 29; 22, 1940.

VOLHARD, y FAHR. Brightsche Nierenkrankheit. Ed. Springer 1913.

VILLAR, J. M. J. . Terapeútica con fundamentos de farmacología -2ª- 1943

- WEST C.B. Brit J. Pharmacol. 3; 189, 1948.
- WEISSER. Zblatt. f. inn. Med. 55; 65, 1934.
- WEITZ. Deutsch. med. Wschr. 68; 105, 1942.
- WESSELOW. Lancet, 2; 636, 1934.
- WEZLER y BOGER. Ergeb. Phys. 41; 292, 1939. W
- Wiggers. Phys. Rev. 22; 74, 1942.
- WILSON y BYROM. Quarr. J. Med. 10; 65, 1941.
- W.W. MAC CRORY y E.W. NACH.- Ann. J. Med. Sci. 233, 671, 1952.
- W.S. COE, M.M. BEST y J.M. KINSMAN.- Journ, Am. Med. Ass. 1943, 5, 1950.
- W. GOLDRING y H. CHASIS.- Journ. Am. Med. Ass. 142, 711, 1950.
- W.D.M. PATON y E.J. ZAINIS.- Nature, 161, 718, 1948.
- W.D.M. PATON y E.J. ZAINIS.- Nature, 162, 810, 1948.
- W.B. SCHWARTZ y J.K. MERLIS.- Journ. of Clinic. Invest, 27, 406, 1948.

YOUNG, J. Z. J. Anat. London, 73; 540, 1939.

YATES A.B.9 Amer. J. Physiol, 57, 68, 1921.

R. 50.367

Bases farmacológicas experimentales para el
Tratamiento de la Hipertension Arterial.

Contribucion al estudio experimental de las
acciones hipotensoras de las Hojas de Olivo
Veratrum album, Rauwolfia serpentina y del
Tetraetilamonio.

TOMO 2º

PARTE EXPERIMENTAL

Graficas e interpretación de resultados

Tesis para aspirar al Grado de Doctor en
Medicina

D^a. Milagros Herrero Astorga

Cursos 1952 - 1953- 1954

Madrid



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5315013494

Fig. 1 y 2 = Gato espinal

A = Antes de la Adrenalectomía. Después de quitar las dos cápsulas suprarrenales (B) ya no actúa la histamina elevando la presión. Después de la inyección intravenosa de 30 mg/Kg de cistina (entre B y C) se desarrolla en el animal adrenalectomizado una elevación secundaria de la presión, cuya extensión paulatina - mente alcanza un máximo y de nuevo vuelve sucesivamente a disminuir (Curva C; indicaciones del tiempo = duración después de la aplicación de la dosis de cisteína). En 4 cada vez inyección i. de 1 gramo/Kg. de histamina. Señalamiento del tiempo: 40 segundos A-C proceden de la misma prueba.

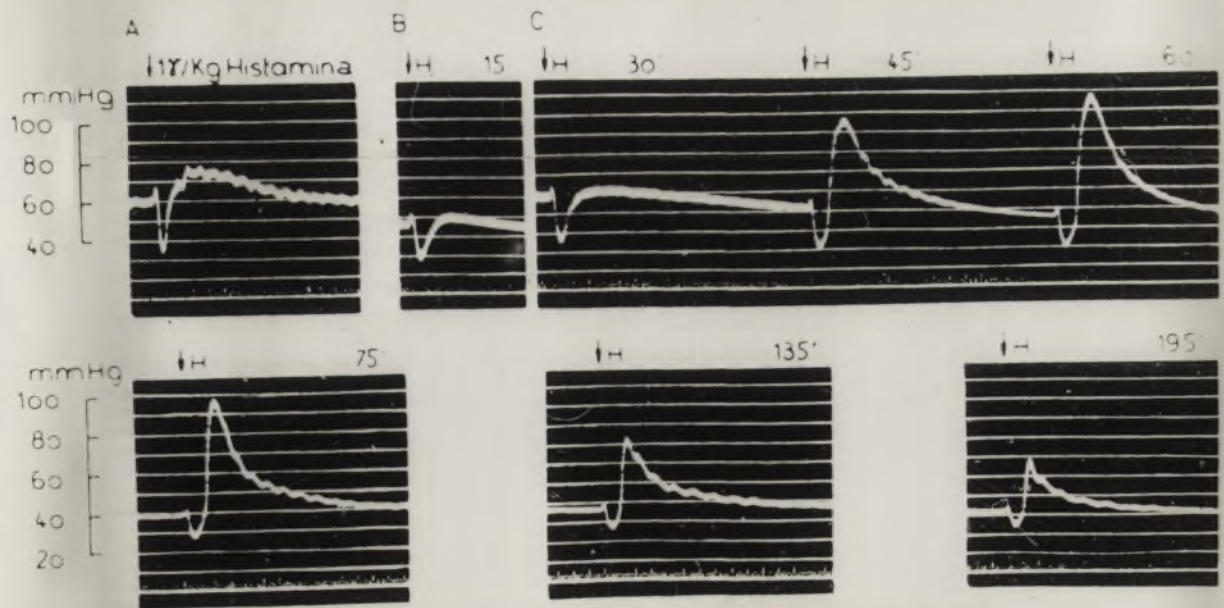
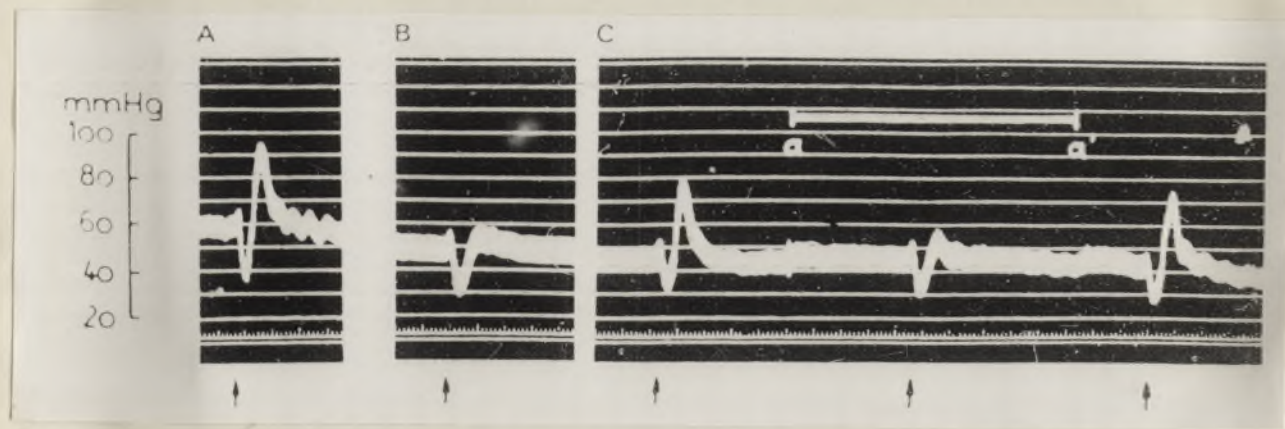


Fig. 3 = Gato espinal.

La histamina por inyección intravenosa en el animal adrenalectomizado después de la cisteína ya no actúa elevando la presión, mientras que los dos vasos renales están sujetos con pinzas (a-a') (C), en tanto que provoca en presencia de nor-adrenalina una elevación secundaria de la presión también en los riñones excluidos de la función (D).

A: Antes de la adrenalectomía; B, C y D después de la extirpación de las cápsulas suprarrenales; B: 30 min. después de la adrenalectomía; C: después de cisteína 30 mg /Kg. i.v. (Inyecciones de histamina, unas 30, resp. 40, resp. 48 min. después de la cisteína) D: El mismo animal, inyecciones de histamina durante una infusión de 0,01 gr/Kg/ min. nor-drenalina. Las flechas indican 1 gr/ Kg. i. v. de histamina. Señalamiento del tiempo: 10 seg. a-a', ambos vasos renales sujetos con pinza.



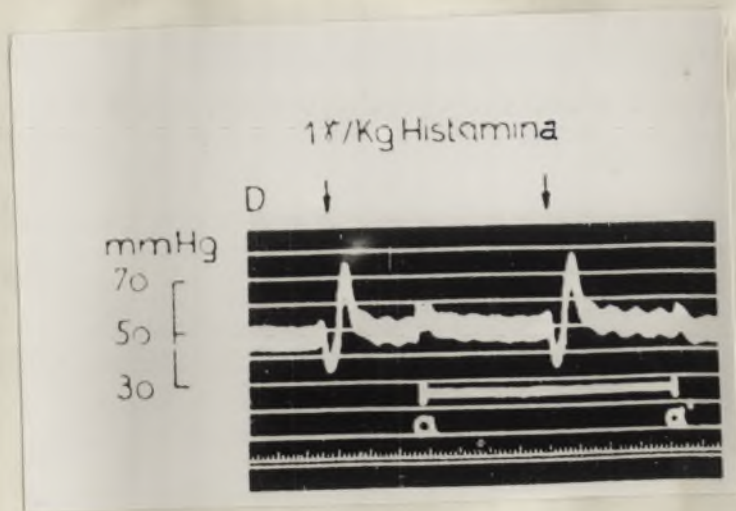


Fig. 3

Fig. 4 = El bloqueo de la vía simpática por sección de la médula

espinal a la altura de la 7ª vértebra cervical disminuye

pero no impide el aumento de la presión arterial que produce la excitación centrípeta del nervio vago.

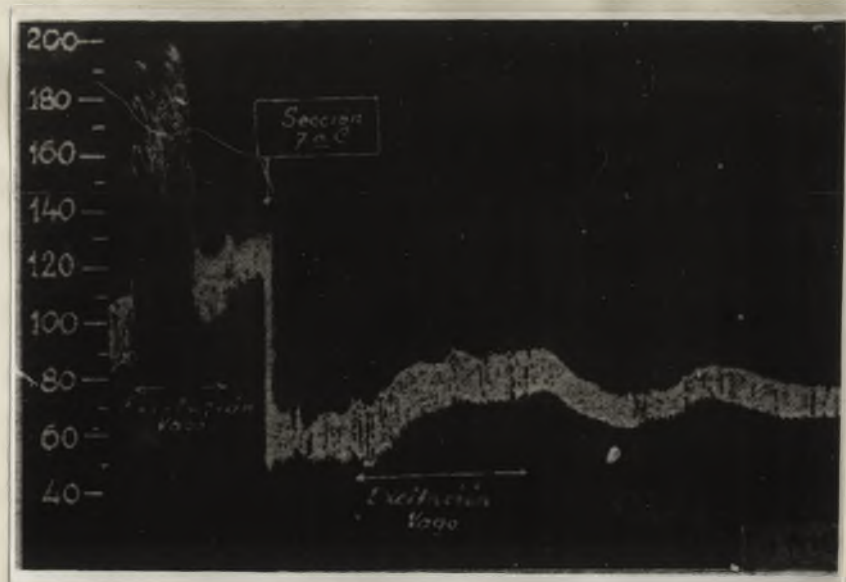


Fig. 5 = Después de la inyección de ERGOTAMINA. La inyección de cloruro potásico intracisternal produce una respuesta hipertensora menor que antes de la ergotamina.

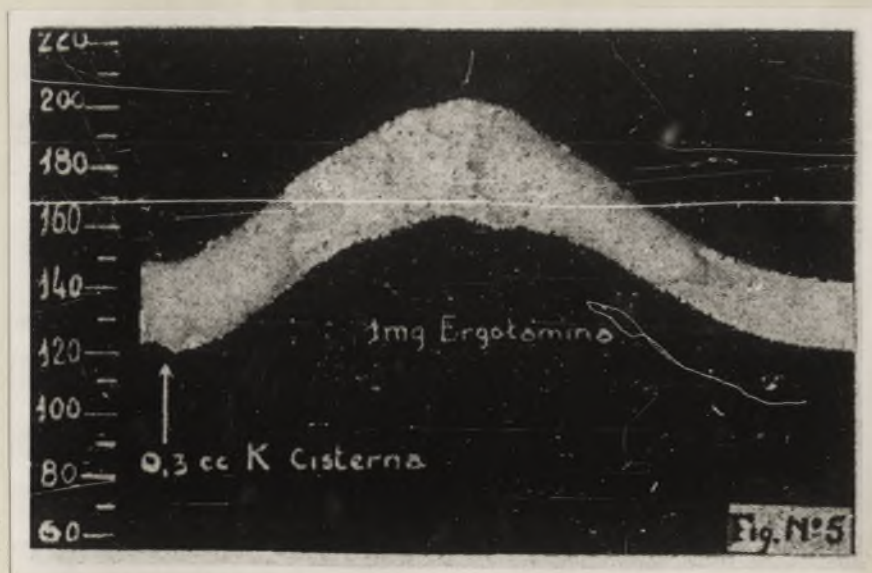


Fig. 6 = Hipertensión por la inyección de citrato sódico en un
perro, con sección de la médula espinal a la altura de
la médula espinal de la 7ª vértebra cervical.

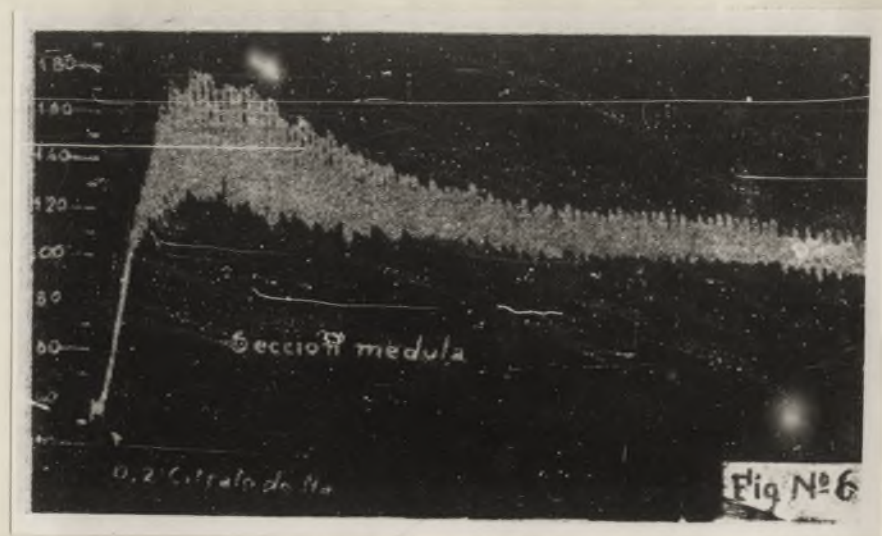


Fig. 7 = Hipertensión arterial producida por inyección intra -
medular de citrato sódico, disminuida pero no anulada
por suprarrenalectomía bilateral en un perro espinal
Sección de médula a nivel de la 7ª cervical.



Fig. 8 - En el perro espinal la inyección intracisternal de potásico produce aumentos de presión tanto más acentuados cuanto mayor es el area simpática dorso-lumbar que se excita.



Fig. 9 = En el perro espinal se produce un aumento de la presión arterial por excitación de un segmento aislado de la médula espinal aislado entre dos cortes a nivel de la 5ª vértebra y 12ª vértebra dorsal.

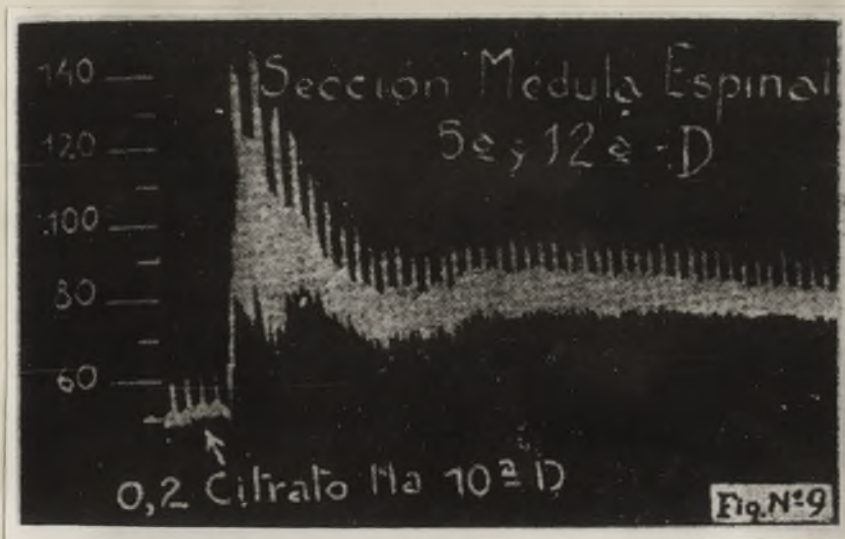


Fig. 10 • La excitación de los nervios simpáticos produce hipertensión y se comporta frente a los agentes simpaticolíticos (Ergotamina) igual que frente a la noradrenalina (ARTERENOL).

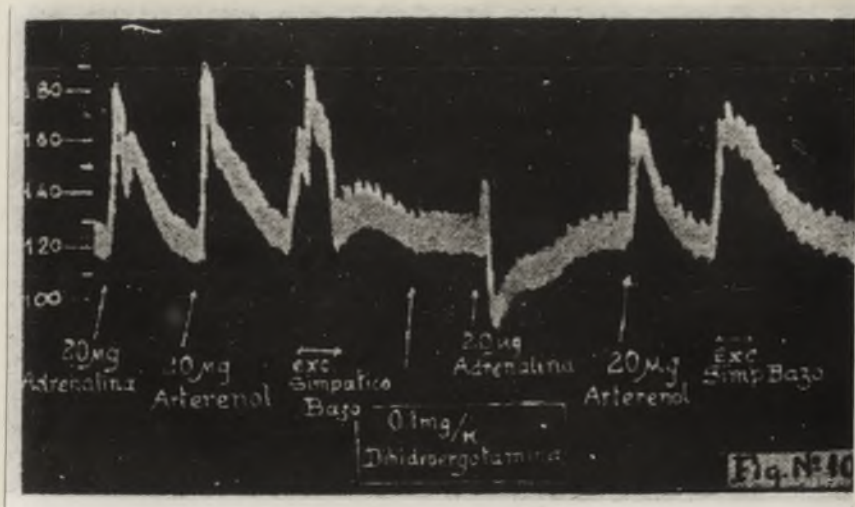


Fig. 11.- Perro con adrenalectomia bilateral y bloqueo simpático,
con dibenamina.

Aumento de la presión arterial por la inyección intracis-
ternal de cloruro potásico.

Fig. 12.- Perro hipofisectomizado 7 Kg. = La hipofisectomia no impide la hipertensión que produce la excitación centripeta del vago pero si se elimina después el factor simpático suprarrenal por sección de la médula espinal a nivel de la 7ª vértebra cervical el aumento ya no se produce.

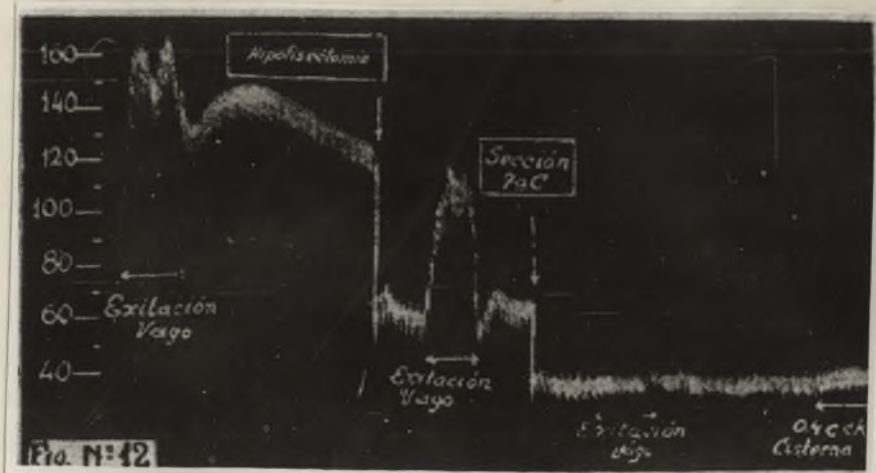
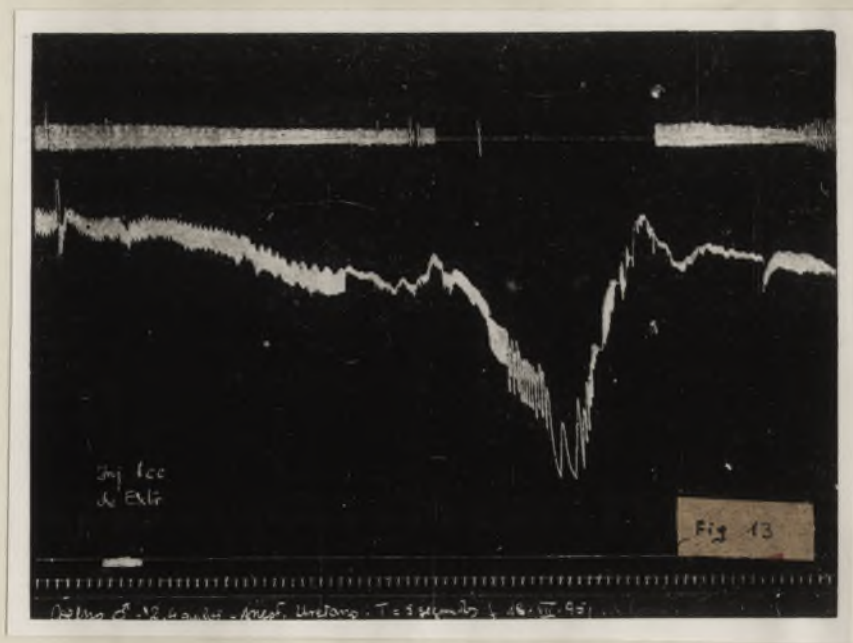


Fig. 13 = Conejo 2^k,400

Anestesia uretano

Ejemplo de gráfica con la acción de una substancia hipotensora (Solución alcaloides del Ptaeroglon Obliquium) que se centraliza rapidamente por los mecanismos reguladores.



Pag. 14 = Conejo 3^k,050 -

Anestesia uretano

Inyección 2 c.c. de Extracto de Ptaeroxilón Obli~~o~~quium
(vena marginal) oreja
intravenosa _____

Hay un descenso de tensión que se recupera rapidamente
y sin nueva inyección vuelve a bajar para despues su-
bir incluso más arriba de la línea de partida con una
amplitud entre máxima y mínima.

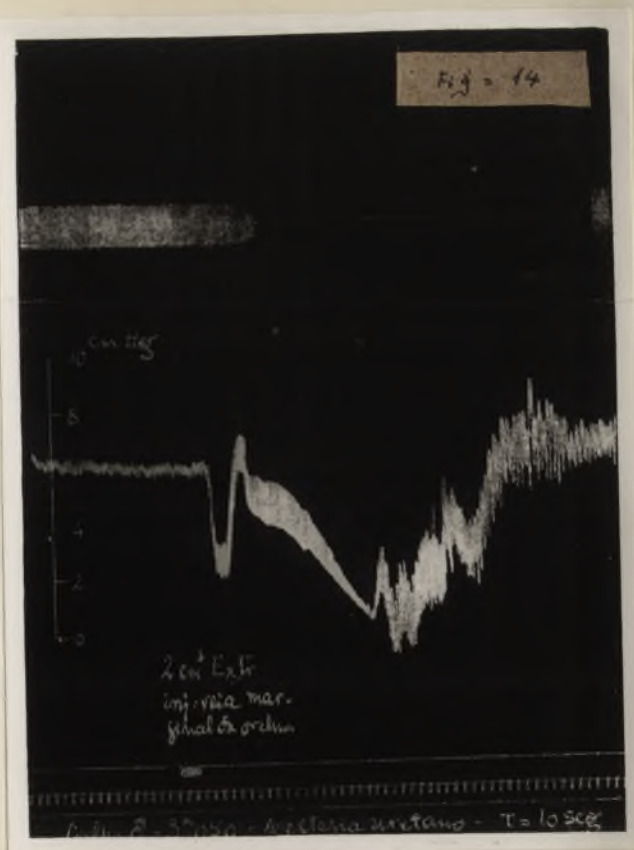


Fig. 15 = Ensayos en blanco

Perro de 9 Kg.- Anestesia superficial con ETER
Inyección de Baibitrico, 30 ctgrs intravenosa.

=====

EFFECTOS: Baja inmediata de la Tensión arterial y reacción
lenta de los mecanismos reguladores que tienden
a la recuperación de la presión de partida.

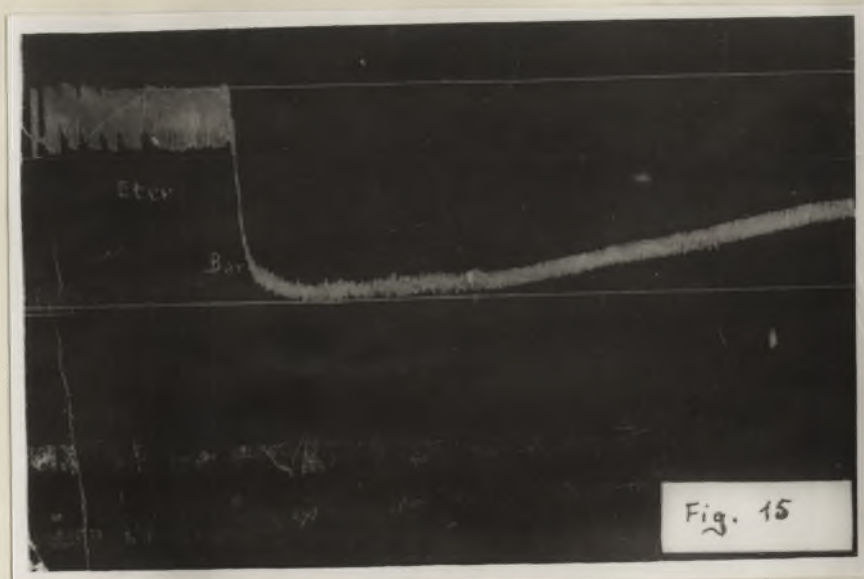


Fig. 16 = Ensayos en blanco.

Perro 8,6 Kg. Anestesia superficial con ETHER

Inyección solución barbitúrica % intravenosa - (femoral)

Efectos:

- a) Al inyectar via intravenosa 2 c.c. de solución de barbitúrico se produce una fuerte bajada de la tensión arterial que se comienza a recuperar enseguida iniciándose un ascenso en la gráfica con pendiente rápida.
- b) Se insiste inyectando por via intravenosa otra vez 1 c.c. de solución de barbitúrico y se registra en la gráfica una bajada menor de la tensión arterial y que se inicia la recuperación casi inmediatamente registrándose un ascenso paralelo en pendiente al de la inyección anterior.
- c) Cuando la gráfica va ascendiendo en busca de la línea de partida volvemos a inyectar la solución de barbitúrico por via intravenosa pero ésta vez sólo 0,5 c.c. y vemos que se registra una bajada en la gráfica con las mismas características ante-

16
riores con subida inmediata hacia la línea de partida.

d) Si durante ésta tercera ascensión de la gráfica insistimos inyectando Solución de barbitúrico pero esta vez 0,25 c.c. Se repite el fenómeno pero esta vez ya en lugar de seguir la pendiente de la gráfica subiendo se estabiliza a una distancia fija de la línea de partida y sigue una línea paralela a ella registrando una permanencia de la HIPOTENSION lograda con relación a la tensión inicial.

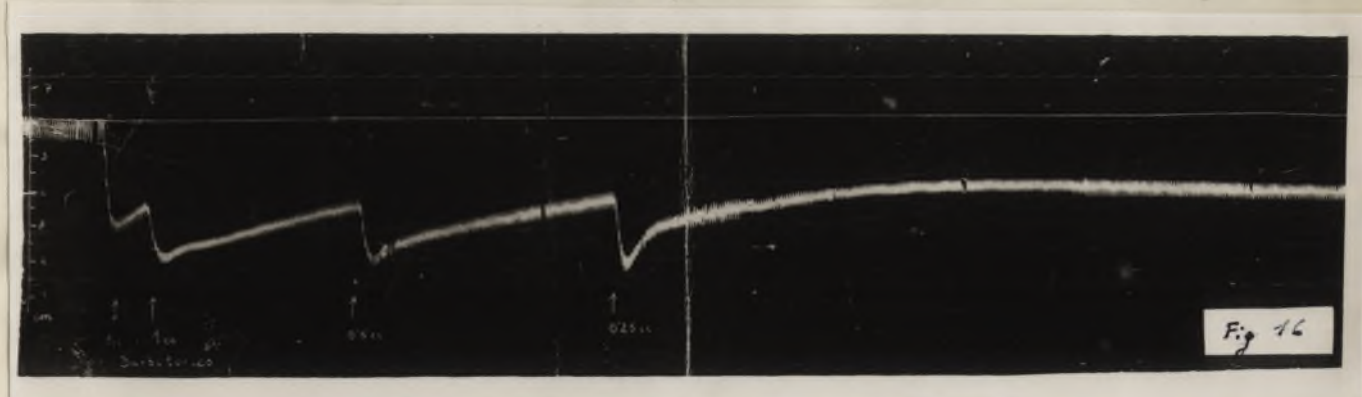


Fig. 17 = Perro 7'200 Kgs. Anestesia superficial con ETER

Bar = Solución barbitúrico 30% -

Al inyectar por vía intravenosa 1,5 c.c. Solución de barbitúrico se obtiene en la gráfica un descenso rápido casi vertical seguido de una segunda fase corta de gráfica más tum-bada seguida de una recuperación lenta que se registra en la gráfica por una subida de pendiente pequeña.

Si durante el curso de esta subida y antes de alcanzar la línea de partida se inyecta por vía intravenosa una cantidad de extracto fluido de A. olivo más pequeña que la inicial 0,4 c.c. volvemos a tener una nueva bajada de la gráfica seguida de una recuperación viéndose el ascenso progresivo en la gráfica hasta volver a alcanzar la línea de partida al cabo de una hora.

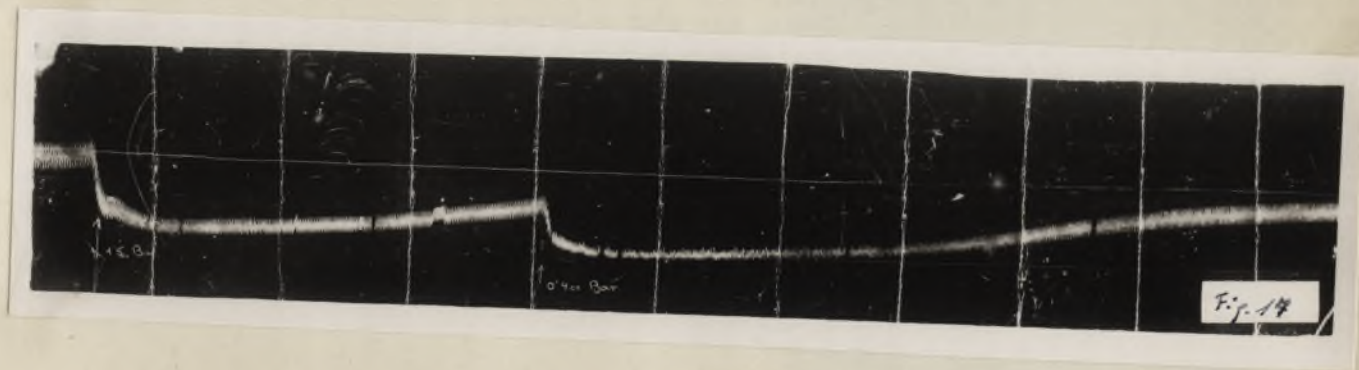


Fig. 18 = Perro -,8 Kg. 090 - Anestesia superficial ETER

Se inyecta 1 c.c. de Solución de Novocaina 2 %

Se produce un descenso rápido de la presión arterial
que se recupera lentamente y se conserva este descenso durante más de una hora:



Fig. 19 =

Acción hipotensora del extracto hidroalcohólico o de Hojas de Olivo.

Anestesia ETER

Perdo = 9'1 Kg. Anestesia superficial con ETER.

Inyec. Barbitúrico

Inyec. Ext. Olivo.

Bar = Inyección intravenosa de Solución de barbitúrico 30% Diatil - isopropil y Dietil-isopropil barbitúrico. Por inyección intravenosa de 1 c.c. de Solución de barbitúrico (bar 1 c.) se obtiene un rápido descenso de la presión que se recupera rápidamente iniciándose el ascenso. Se repite la inyección intravenosa de 1 c.c. de Solución de barbitúrico, vuelve a bajar y a recuperarse. Después de repetir las inyecciones de solución de barbitúrico con el mismo resultando y observando que la pendiente de la gráfica de recuperación es siempre la misma.

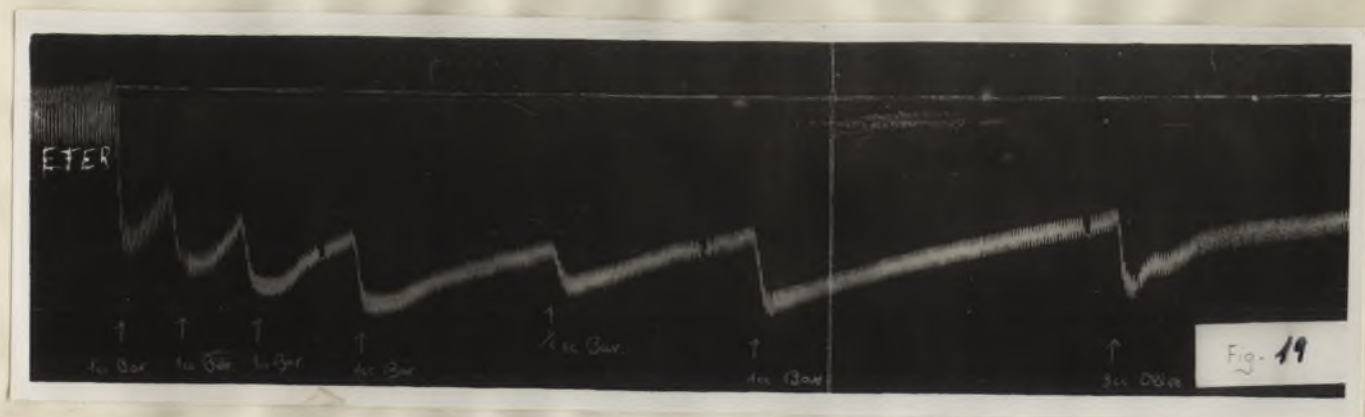


Fig. 20 = Pero 8 K. 560

Prueba para comprobar acción del alcohol de 60° por vía intravenosa.

En el perro anestesiado con Solución de barbitúricos 30% se inyectan por vía intravenosa 3 c.c. de Alcohol de 60° comprobándose en la gráfica un rápido y breve descenso de la tensión que se recupera inmediatamente volviendo la gráfica a la línea de partida, sin que se note variación ni en la amplitud de las oscilaciones ni en la altura que sigue una recta.

Si se inyectan por vía intravenosa 5 c.c. de Extracto fluido de H. Olivo, se registra inmediatamente un descenso en la gráfica seguido de una pequeña recuperación con subida para volver a descender aún más y estabilizarse en una línea paralela a la línea base de partida sosteniéndose esta bajada de 5 cm en la gráfica.

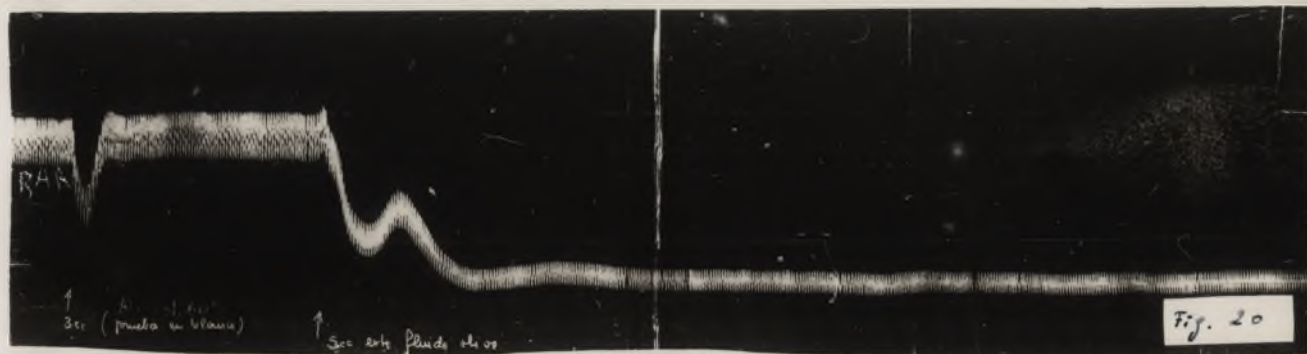


Fig. 21 = Perro 7 K. 600

Anestesia barbitúrico Sol. 30%

En perro anestesiado con solución de barbitúrico al 30% (Somni) después que se ha estabilizado la baja producida por el barbitúrico se inyectan 4 c.c. de Extracto fluido de He jas de Olivo y se registra una rápida bajada de tensión que se sostiene en la gráfica en línea paralela a la línea de partida durante todo el resto de la vuelta del tambor del quimografo, sin volver a subir.

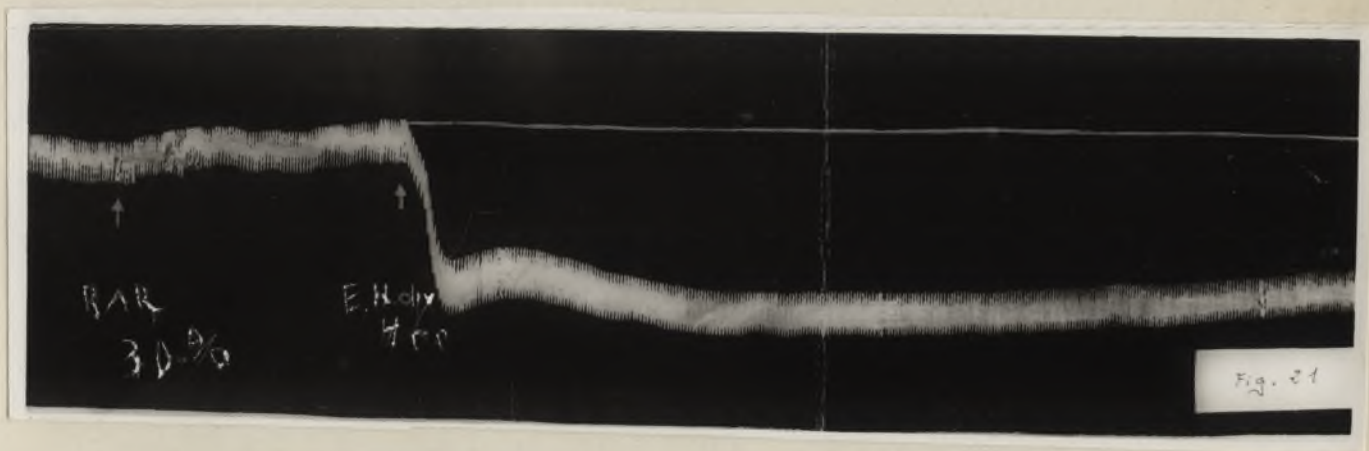


Fig. 22 = Perro 8 K. 200

Anestesia barbitúrico 30% 4 c.c.

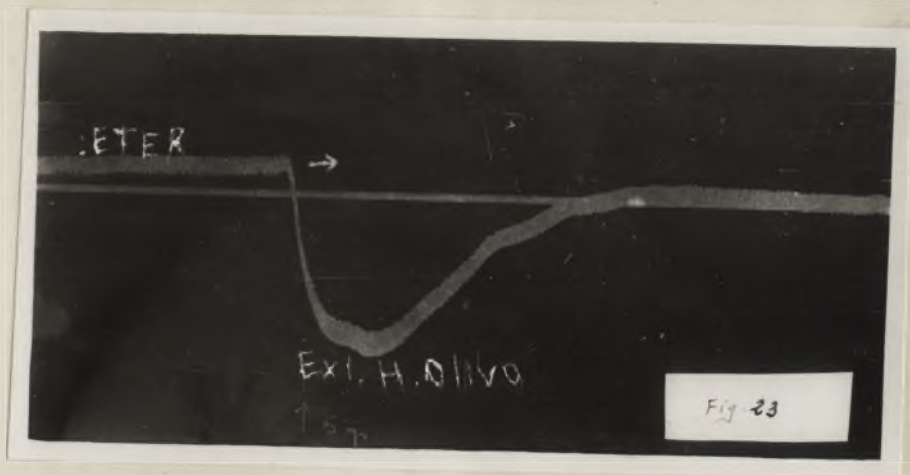
Inyección intravenosa de Extracto fluido de hojas de olive 5 c.c. Se registra un rápido descenso de la tensión arterial con una breve subida como intento de recuperación, para volver a bajar y sostenerse en la bajada, en línea paralela a la línea de partida, persistiendo la hipotensión lograda con el Extracto de Hojas de Olive durante toda la vuelta del tambor algo mas de una hora.



Fig. 23 = Perro 9 K. 100 - Anestesia superficial con ETER

Al inyectar por vía intravenosa 5 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo.

Se registra en la gráfica un rápido descenso que se irá recuperando rápidamente con una pendiente bastante empinada en la gráfica y alcanzando pronto la línea base de partida.



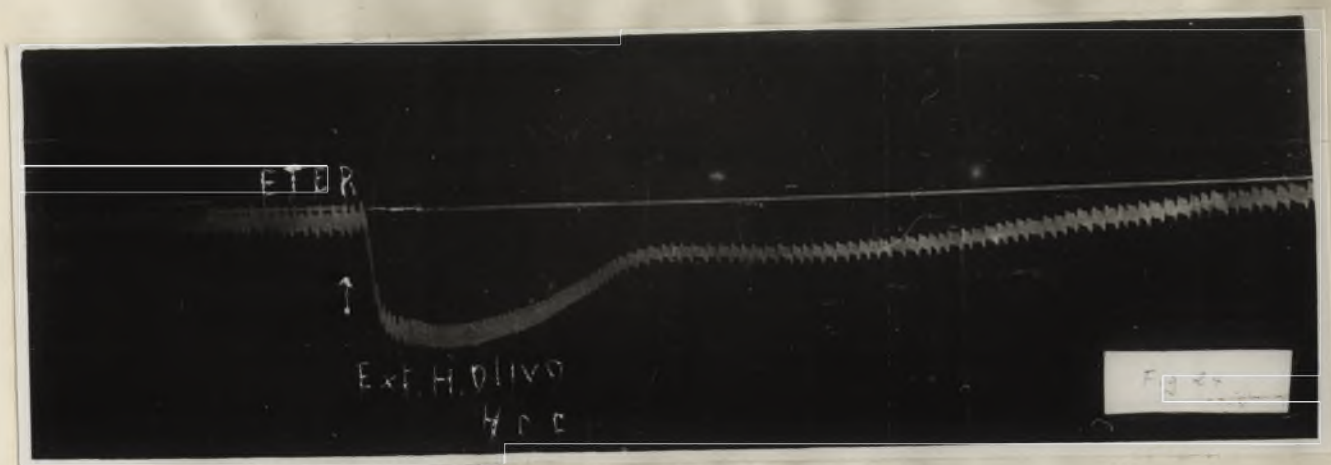


Fig. 25 = Perro 8 K. 150 - Anestesia superficial con ETER

Injectamos a un perro de 8 k. 150 grms. anestesiado superficialmente con ETER 1 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo por vía intravenosa, se registra en la gráfica un descenso rápido seguido de una ligera y breve recuperación que vuelve a descender un poco para iniciar la subida hasta la línea base de partida.

Si una vez alcanzada la presión inicial inyectan de nuevo 3 c.c. de Extracto fluido hidroalcohólico de Hojas de Olivo se vuelve a registrar la rápida bajada de la gráfica de la tensión iniciándose rápidamente la recuperación subiendo de nuevo la gráfica hasta la línea base de partida sin sostenerse la hipotensión producida.



Fig. 26 = Perro 9 K. 680 grs.

Anestesia superficial con ETER.

Si inyectamos por vía intravenosa 2 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo (Alcohol de 60º) se registra en la gráfica un descenso de la tensión arterial que se recupera rápidamente compensándose por los mecanismos reguladores, notándose la estabilización de la gráfica un poco más debajo de la línea base de partida. Si al alcanzar la línea de partida volvemos a inyectar otros 3 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo ya ante la mayor dosis la recuperación es más lenta y la pendiente de ascenso hasta la línea de partida es más tumbada.

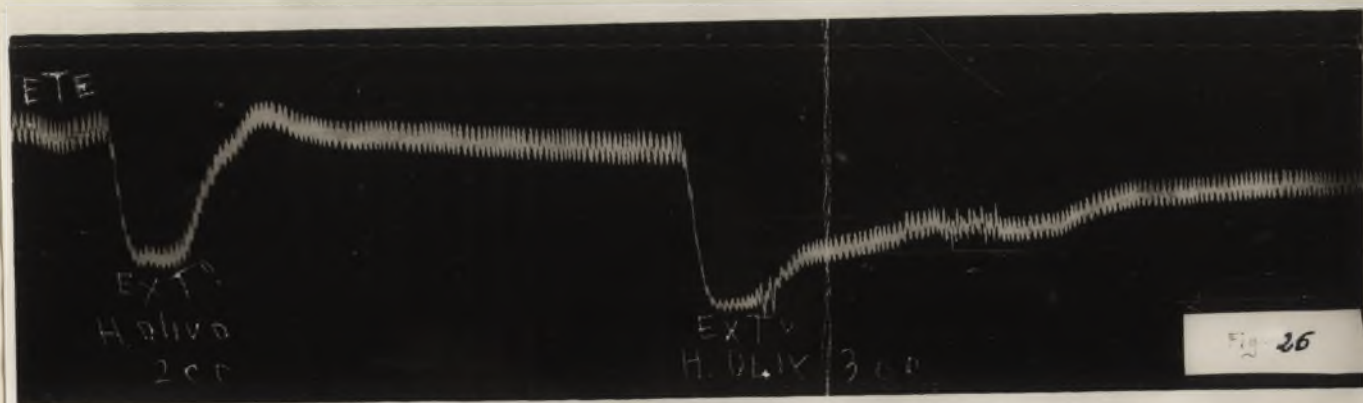


Fig. 27 = Perro 9 K. 800

Anestesia superficial ETER.

Se inyectan 15 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo y se observa en la gráfica un rápido descenso de la presión arterial a partir del cual se inicia un ascenso hacia la línea de base de partida con pendiente bastante rápida. Recuperándose la presión a su valor inicial en menos de una hora.

Se observa una diferencia fundamental: 1º Cuando se anestesia el perro con ETER y se pone después la inyección del EXTRACTO de Hojas de Olivo. Se produce una fuerte hipotensión de la que se recupera lentamente en menos de una hora alcanzando en este tiempo la gráfica la línea de partida. 2º. Cuando se anestesia con solución de un barbitúrico al 30% y se pone después la inyección del EXTRACTO de Hojas de Olivo. Se produce una fuerte hipotensión que se sostiene y de la que no se recupera en más de una hora que-

F 27

dando la línea de la gráfica paralela a la línea de base de partida y con una distancia de unos 5 cms. de descenso. - Fig. 20 - 21 y 22.

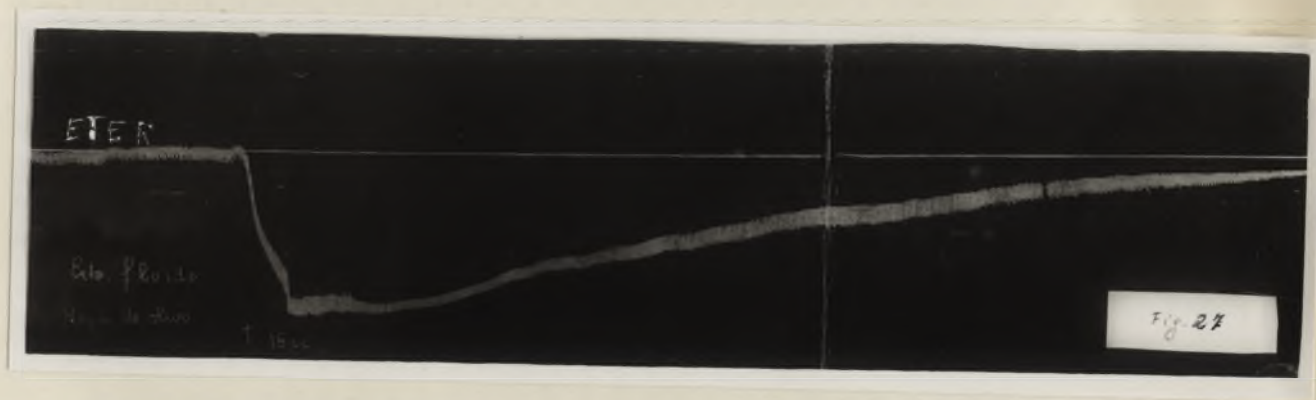


Fig. 28 = Perro 9 K. 300 Anestesia solución barbitúrico 30%
intravenosa. *Diethylalibisopropilbarbiturico - diethyl*
Inyectando por vía intravenosa 1 c.c. de Extracto fluído hidroalcohó-
lico (60%) de Hojas de Olivo: Se obtiene un rápido descenso de la
presión sanguínea, que se recupera pronto y asciende la gráfica
hasta la línea de base de partida.

Si entónces se insiste en la inyección intravenosa con 3 cc.
del mismo Extracto de Hojas de Olivo, se produce un nuevo descenso
en la presión sanguínea que se registra en la gráfica viéndose que
se recupera más lentamente y que se estabiliza quedando paralela a
la línea base de partida a unos 2 cms. por debajo de ella.

Si volvemos a inyectar 2 c.c. del mismo Extracto de H. de Oli-
vo volvemos a registrar una nueva bajada con ligera recuperación y
ascenso de la gráfica, pero estabilizándose antes de alcanzar la lí-
nea base de partida a unos 3 centímetros por debajo de ella y sin
tendencia a la subida.

Con este experimento queda probado que la asociación de la solución de barbitúrico con el de hojas de olivo produce una hipotensión de la que el animal se recupera si la dosis de H. de olivo es pequeña, pero que se estabiliza y sostiene durante algún tiempo si se administra dosis suficiente de Extracto de Olivo que en este caso son los 6 c.c. en total.

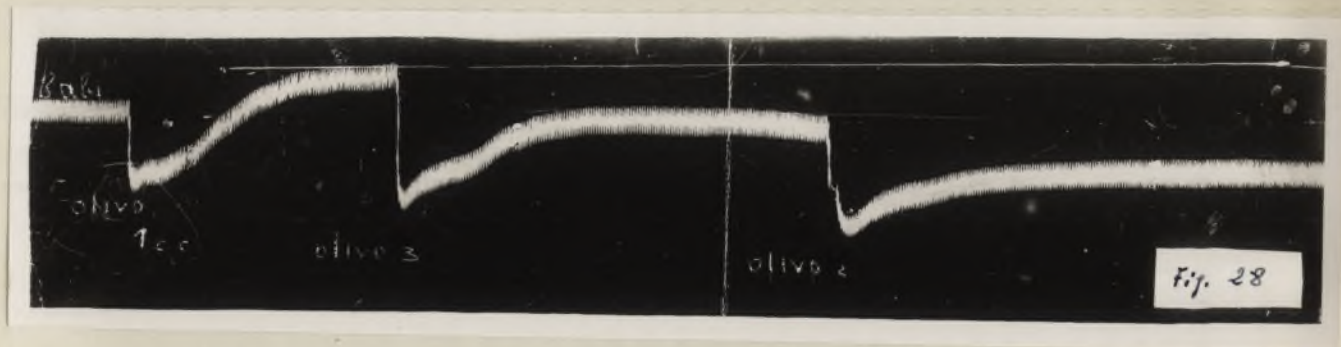


Fig. 29 = Perro 6 K. 800

Anestesia barbitúrica 30% - 1'5 c.c.

Injectando el anestésico barbitúrico en pequeña cantidad y después 3 c.c. de Extracto de H. de Olivo se produce un descenso de la Tensión arterial que se registra en la gráfica y la línea inicia la subida muy lentamente y si se insiste en la inyección del Extracto de H. de olivo a los veinte minutos, pero en menor cantidad, 1'5 c.c. se produce una pequeña depresión en la gráfica con tendencia a la recuperación teniendo la gráfica una pendiente suave hacia la línea base de partida.

Si antes de alcanzar la línea de partida se vuelven a inyectar por vía intravenosa 3 c.c. del mismo Extracto de H. de olivo se vuelve a producir un descenso en la gráfica y ya al producirse la recuperación cada vez es más lenta y con tendencia a quedarse la gráfica paralela a la línea base de partida cuando la cantidad del extracto es suficiente.

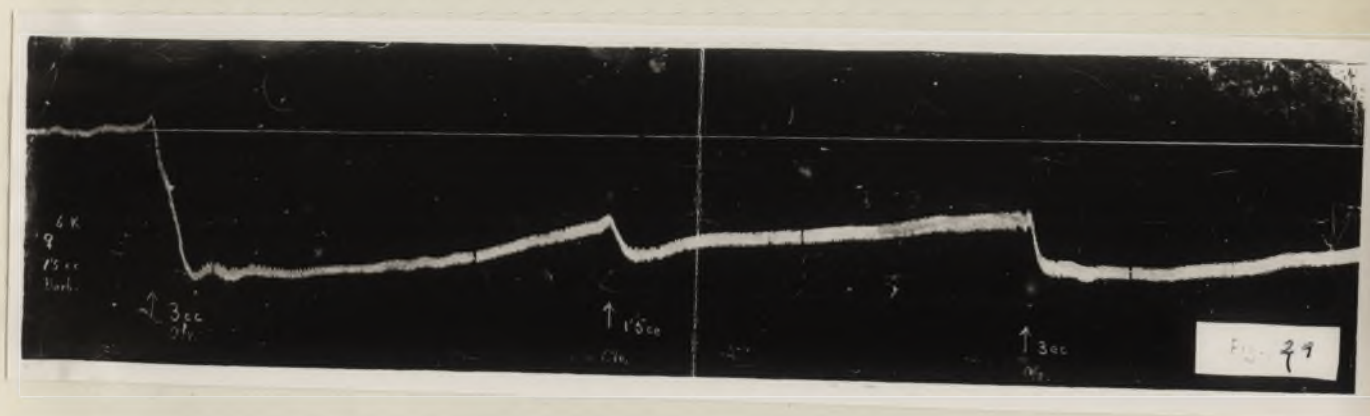


Fig. 30 - Perro 7 K.

Anestesia Solución barbitúrico al 30% inyección intravenosa.

Después de anestesiado con el barbitúrico por vía intravenosa y lograda la estabilización de la gráfica se inyectan 2'5 c.c. del Extracto fluido de Hojas de Olivo observándose un descenso en la tensión sanguínea, después se inicia la recuperación y se estabiliza marcando la gráfica una línea paralela a la línea base de partida, que se sostiene más de media hora. Si durante éste periodo de hipotensión sostenida volvemos a inyectar 2'5 c.c. de extracto de fluido de Hojas de Olivo vuelve a bajar la línea de la gráfica y se estabiliza más abajo que antes describiendo una línea paralela sostenida que demuestra la baja tensión lograda comparándola con la línea de base de partida.



Fig. 31 = Perro 8 K. 240.

Si una vez estabilizada la tensión arterial despues de la anestesia por la solución del barbitúrico por via intravenosa, se registra la gráfica considerando su trazado inicial como linea base de partida.

Si ponemos una pequeña cantidad 0'6 c.c. del Extracto de Hojas de Olivo se registra un descenso que se sostiene en linea casi paralela pero nos baja a la linea de partida y si se inyectan 4 miligramos de S. de Atfopina no se observa variación alguna en la gráfica que sigue su trayectoria, paralela más de una hora en toda la vuelta del cilindro del quimágofo sin recuperar la altura de la base de partida.

Fig. 31

Scale = 1/2 in.

Location: Colorado, south

El. Elevation 2 miles N. of

Durango (1911) on road

to the south of the city



Fig. 31

Fig. 32

Ferro = 6 K.

Anestesia Solución barbitúrico al 30%.

Si inyectamos 2 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Clivo hidroalcohólico (60%), se produce un descenso de presión sanguínea que se registra en la gráfica y muy lentamente se va recuperando la presión sanguínea en una línea que en la gráfica es casi paralela a la de la base de partida.

Si cuando está iniciado el descenso inyectamos otra vez 1 c.c. del mismo extracto de Hojas de Olivo se produce un ligero descenso que al poco tiempo inicia la recuperación en la gráfica si se insiste otra vez con otra inyección de 2 c.c. se produce de nuevo un descenso de tensión arterial pero ya la línea de la gráfica queda estabilizada y sostenida sin tendencia a volver a subir quedando más de una hora paralela a la línea base de partida y a unos 5 cm. mas baja. Estabilizándose y sosteniéndose la Hipotensión lograda.

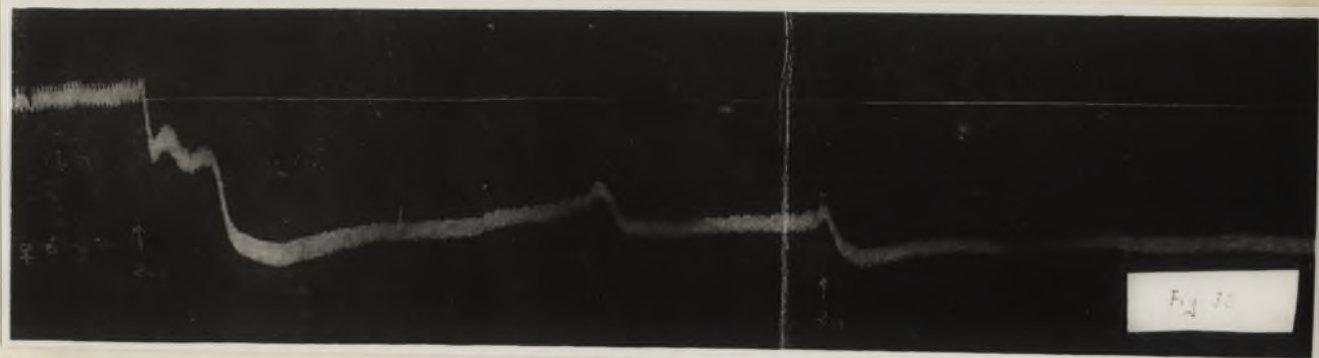


Fig. 33

Perro 8 K.

Inyección única de Extracto de Hojas de Olivo.

Anestesia solución de barbitúrico 30%.

Se inyectan 0'5 c.c. de Extracto de Hoja de Olivo despues de lograda la estabilización de la tensión sanguínea despues de la anestesia.

Se produce una baja en la tensión arterial al inyectar el Extracto de Hoja de Olivo que se recupera lentamente y se sostiene durante una hora en baja cancelación a la línea base de partida unos 4 cms. mas baja.

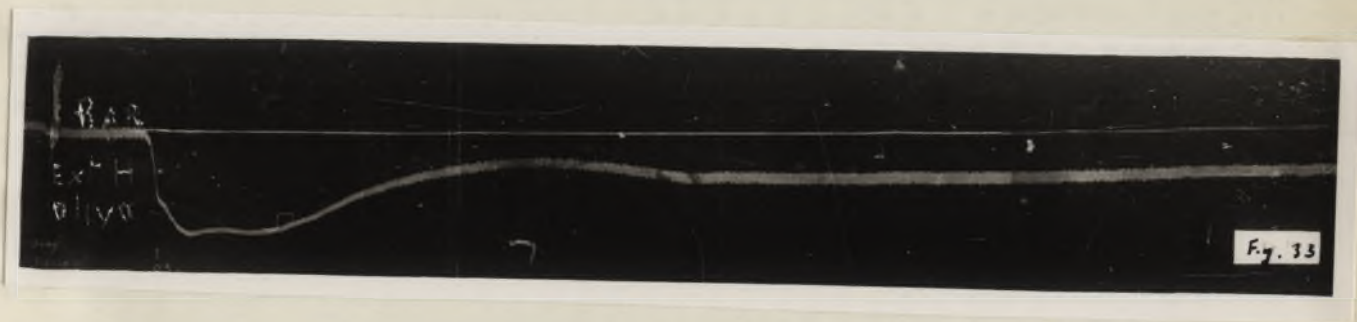


Fig. 34 = Perro 9 K. 100.

Inyección intravenosa acuoso de Fruto de Olivo (aceitunas negras)
Anestesia intravenosa barbitúrico, solución al 30%.

Si cuando se tiene ya estabilizada la gráfica después de la inyección anestésica del barbitúrico. Inyectamos 3 c.c. de Extracto de Fruto de Olivo (aceitunas), se produce un descenso en la gráfica casi vertical del que se repone y recupera enseguida iniciándose una rápida subida que se lentifica y hace la gráfica más tumbada antes de alcanzar la línea base de partida. Sigue su subida más arriba de la línea de partida registrando que se ha producido después de la hipotensión inicial una hipertensión, sostenida que sigue aumentando. Si insistimos en la inyección del Extracto de Fruto de Olivo 5 c.c. se vuelve a producir la bajada fuerte de la presión sanguínea que en la gráfica se registra por un descenso vertical que se recupera enseguida con salida rápida de la gráfica que sobrepasa por encima de la línea de base de partida registrándose HIPERTENSION que se sostiene en línea ascendente siempre

más alta que la que registraba la presión sanguínea con que se comenzó el experimento.

Si durante ésta Hipertensión volvemos a inyectar 10 c.c. de Extracto de Fruto de Olivo se vuelve a repetir el fenómeno del descenso de presión sanguínea casi en la misma cuantía que con las 5 c.c. y es seguido de la reacción de recuperación que sobrepasa en la gráfica la línea de partida de cada una de las inyecciones de Extracto acuoso de Fruto de Olivo, quedando siempre después de sucesivas inyecciones de 10 c.c. y 20 c.c. de Extracto la gráfica unos 3 centímetros por encima de la línea primitiva de base de partida, registrando una sostenida Hipertensión como resultado final de la inyección intravenosa del Extracto acuoso del Fruto de Olivo (aceitunas).

Hay que observar que los descensos logrados y las hipertensiones siguientes no se corresponden con las cantidades inyectadas.

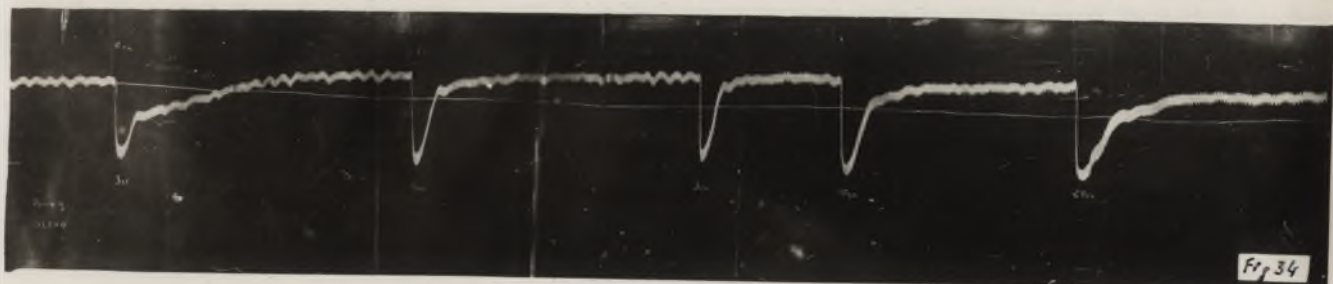


Fig. 35 = Perro 9 K. - Anestesia solución de barbitúrico 30%

Una vez lograda la estabilización de la gráfica despues de la hipotensión producida por el barbitúrico.

1ª.- Se inyectan 10 c.c. de Extracto acuoso de Fruto de Olivo y se produce una bajada de la tensión sanguínea que se refleja en la gráfica por una rápida bajada pero que no es tres veces mayor que cuando se inyectaban en condiciones semejantes 3 c.c. en otros perros.

2ª.- Cuando en la subida de recuperación de la tensión, la gráfica alcanza de nuevo la línea de partida y seguiría subiendo, inyectamos otros 10 c.c. de Extracto de Fruto de Olivo (acuoso) se produce otra vez el descenso en condiciones parecidas y en la recuperación la gráfica alcanza una altura de tres centímetros más arriba de la línea base de partida se inyectan otros 10 c.c. se produce el rápido descenso pero la recuperación es más rápida que las de los anteriores y alcanza pronto varios centímetros por

F 35

encima de la línea base de partida para quedar de manera sostenida registrando una HIPERTENSION con una línea paralela por encima de la línea base de partida.

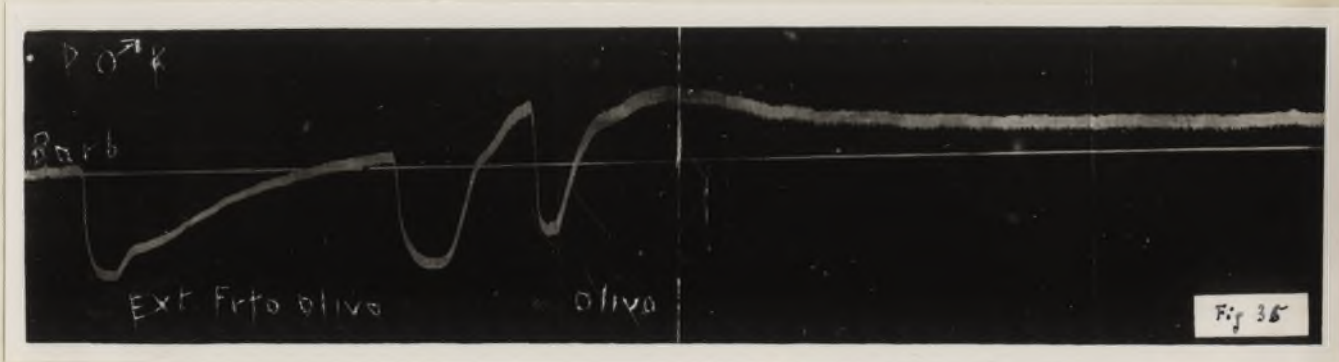


Fig. 36 = Perro 8^k 300

Anestesia barbitúrica 30% - 2 c.c.

Extracto de fruto de Olivo (aceitunas)

Prueba de acción de agua destilada esterilizada.

Una vez lograda la estabilidad de la gráfica después de la anestesia con 2 c.c. de Solución de barbitúrica al 30% se inyectan 10 c.c. de Extracto acuoso de fruto de olivo (aceitunas) con reacción alcalina.

Se produce una baja rápida de tensión que se refleja en la gráfica por una línea casi vertical y se repone rápidamente iniciando una subida de pendiente lenta que vuelve a alcanzar la línea de partida.

Cuando lleva algún tiempo estabilizada la gráfica estando un poco más elevada que al comienzo inyectamos como prueba 10 c.c. de Agua destilada esterilizada, por la misma vía y se registra un ligero descenso distinto del que produce el extracto de olivo y

cupera inmediatamente siguiendo la subida hasta más arriba de la base de partida con igual tendencia a la que tenía antes de inyectar el agua destilada.

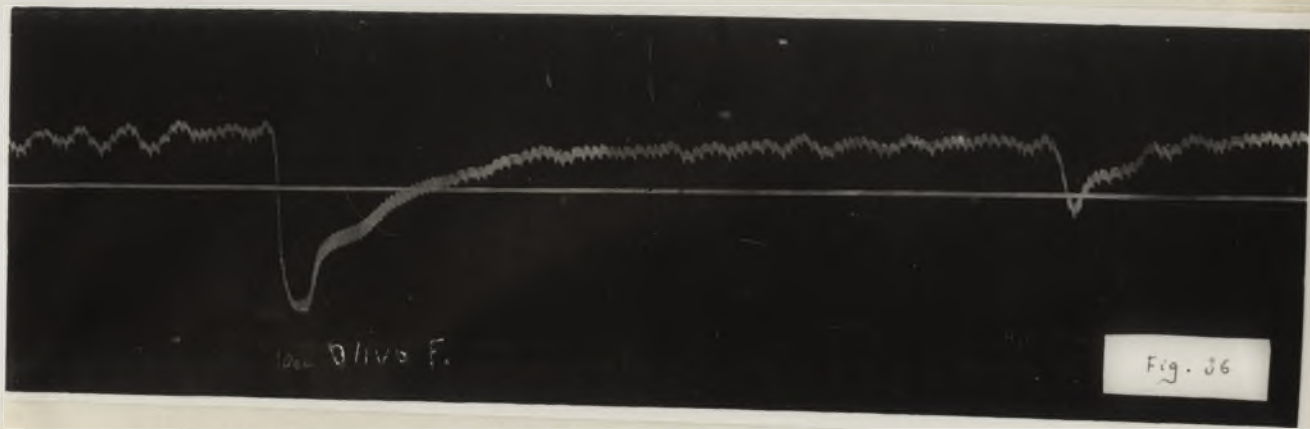


Fig. 37 = Perro 8 K. 800

Anestesia 3 c.c. Solución barbitúrico al 30%

Una vez lograda la estabilización de la gráfica después del anestésico.

Se inyectan 10 c.c. de Extracto acuoso alcalino de fruto de olivo (aceitunas) y se deja correr la banda del Kimografo en la que se va registrando la gráfica. Hay un descenso inicial de la tensión con una rápida recuperación aumentando la tensión progresivamente, subiendo la gráfica hasta sobrepasar más arriba de la línea base de partida. Marcando durante mas de una hora una línea de gráfica paralela a esta línea base de partida registrando una hipotensión de unos 3 cm. por encima de ella.

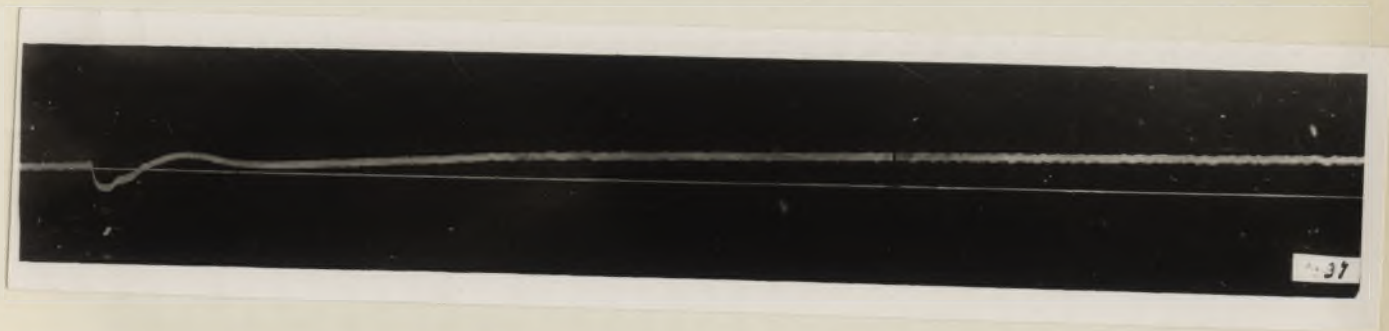


Fig. 38 = Perro 7 K. 400

Anestesia 2 c.c. Solución barbitúrico 30 % intravenosa

Cuando se ha estabilizado la gráfica (I) después de la inyección de anestesia con barbitúrico.

Injectamos 10 c.c. de Extracto acuoso de fruto de olivo (aceitunas) como inyección ÚNICA observando que se produce un rápido descenso que se recupera primero con pendiente poco tumbada en la gráfica y después más tumbada casi paralela a la línea base de partida pero marcadamente ascendiente que en (II) al dar la vuelta completa el cilindro del Kimografo la gráfica pasa a unos 4 cm. más arriba de la línea base de partida registrando una HIPERTENSION.

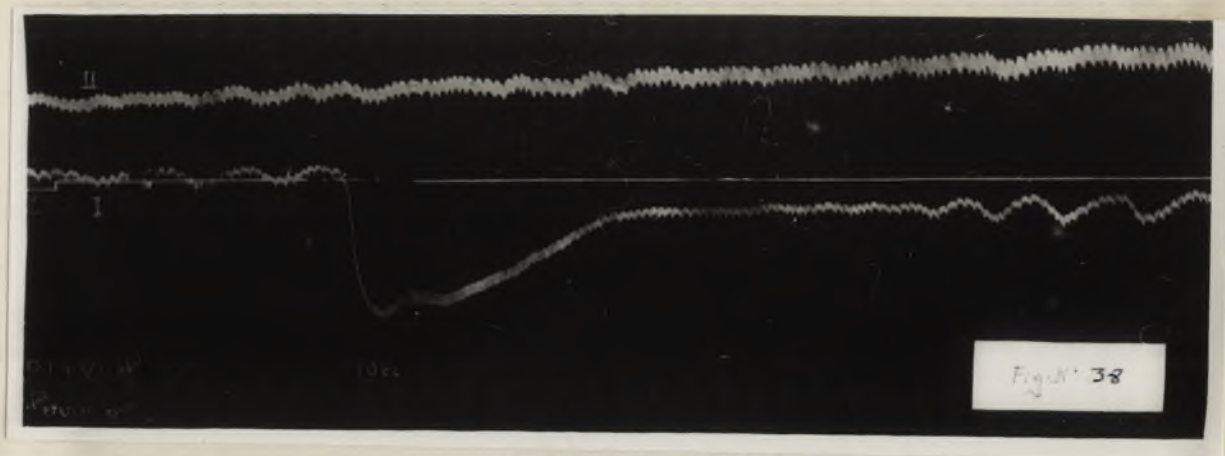


Fig. 39 = Acción del sulfato de Atropina.

Perro 7 K. 300

Anestesia E T E R

Quando ha estabilizado la gráfica después de la anestesia
inyectamos por vía intravenosa 0,5 miligramos de S. de ATROPINA,
observándose que se produce un descenso de tensión.

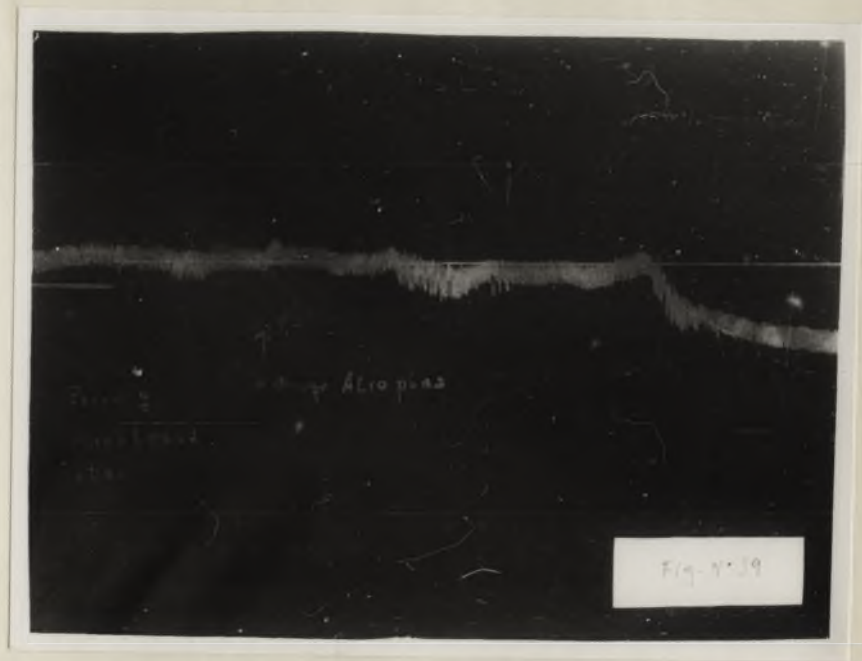


Fig. 40 = Perro 9 K. 300

Anestesia E T E R

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia inyectamos 3 miligramos de sulfato de atropina por vía intravenosa, observamos en la gráfica su descenso de unos 2 cm. por debajo de la línea base de partida que se recupera ascendiendo la gráfica con pendiente lenta hasta rebasar y pasar pás arriba de la base de partida.

Si cuando va registrando hipotensión después de la inyección de sulfato de atropina inyectamos 0,66 gr. = $2/3$ de c.c. de Extracto de Hojas de olivo se produce un rápido descenso de unos 3 cm. por debajo de la línea base de partida del que se repone pronto con pendiente rápida de subida y sobrepasa por encima de la línea base de partida marcando una ligera hipertensión con una mayor amplitud de las oscilaciones máxima y mínima.

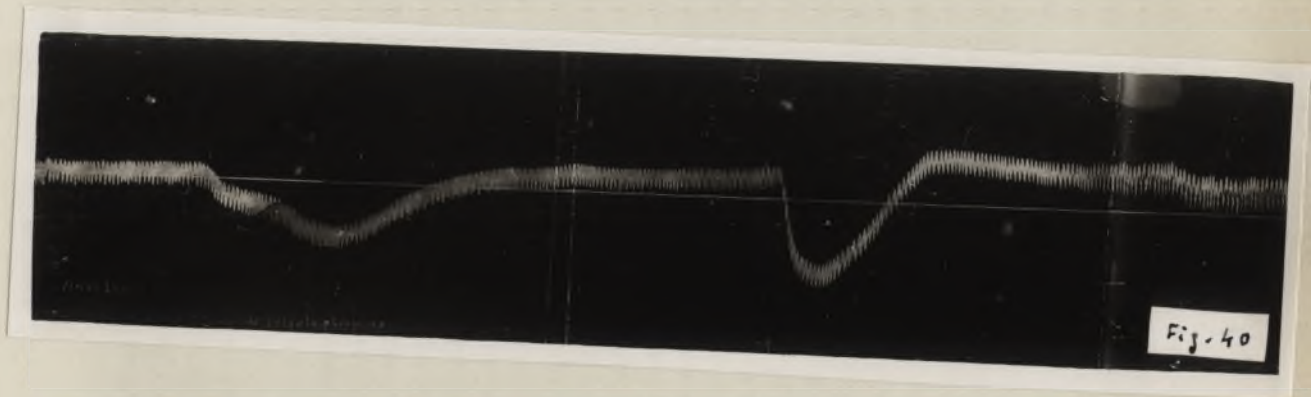


Fig. 41 = Perro 8 K. 100

Anestesia E T E R

Cuando se estabiliza la gráfica después de la anestesia inyectamos 3 miligramos de Sulfato de atropina, y después inyectamos 1,5 c.c. de Extracto fluido hidroalcoholico de hojas de olivo viéndose en la gráfica que se produce una depresión de la que se recupera rápidamente y sobrepasa la línea base de partida.

Si insistimos entonces poniendo otra inyección intravenosa de Extracto fluido hidroalcoholico de Hojas de olivo 2,5 c.c. vuelve a producirse hipotensión de la que se recupera pronto y asciende la gráfica por encima de la línea base de partida. Teniendo como resultado final HIPERTENSION.

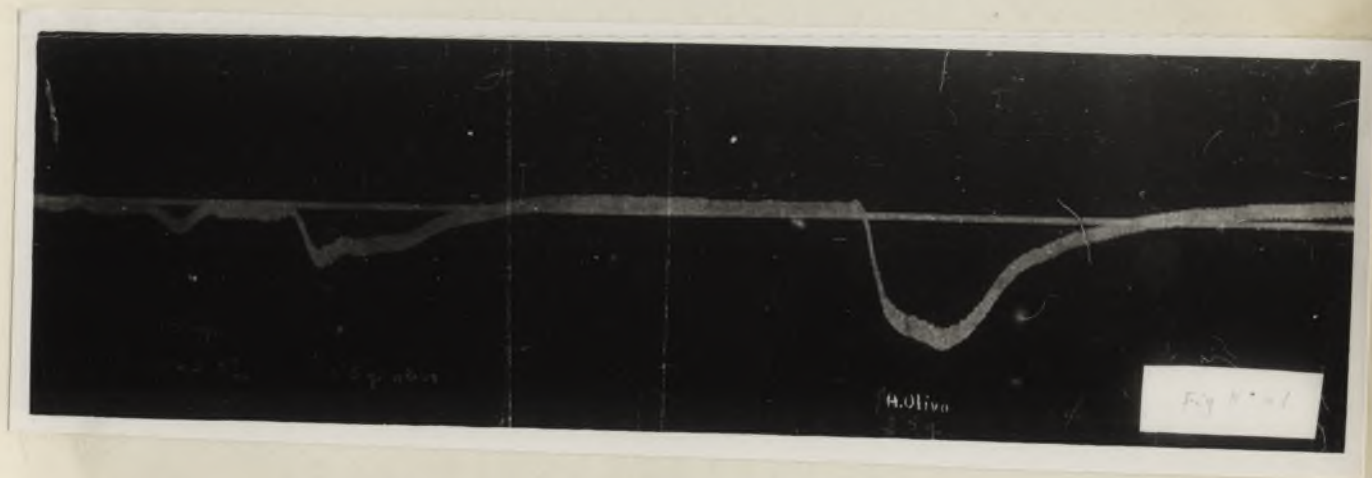


Figura. 42

Perro / 8 K. 360 grs.

Anestesia ETÉR.

Inyección previa de 3 miligramos de S. Atropina.

Inyección de Solución de barbitúricos 33 % a razón de 100 miligramos por Kg. de animal.

Se produce una rápida y fuerte baja de presión con el Barbitúrico que queda sostenida y estabilizada en 80 milímetros de mercurio por debajo de la presión al iniciar el experimento.

El barbitúrico con inyección previa de S. Atropina produce hipotensión sostenida.

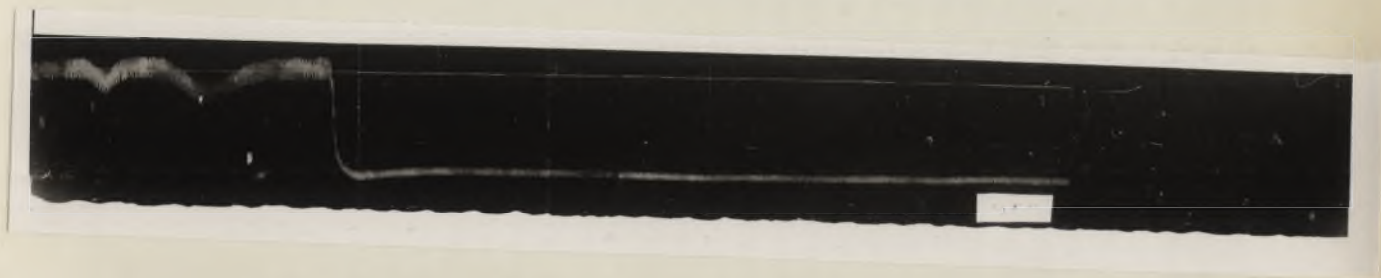


Fig. 43 =

Acción del Extracto de H. de Olivo

Prevía inyección de Ergotamina

Perro 7 K. 400

Anestesia E T E R

Cuando se ha estabilizado la gráfica. Inyectamos un miligramo de Sinergeno (Ergotamina) por vía intravenosa produciéndose una pequeña hipertensión con subida ligera de la gráfica en que pronto inicia el descenso.

Cuando la gráfica alcanza el mismo nivel de la línea base de partida, inyectamos por vía intravenosa 0,66 grs. o sean $\frac{2}{3}$ de c.c. del Extracto fluido de Hojas de Olivo produciéndose una ligera depresión de la tensión que se recupera seguida volviendo la gráfica a la línea normal de partida y sobrepasándole registrando HIPERTENSION.

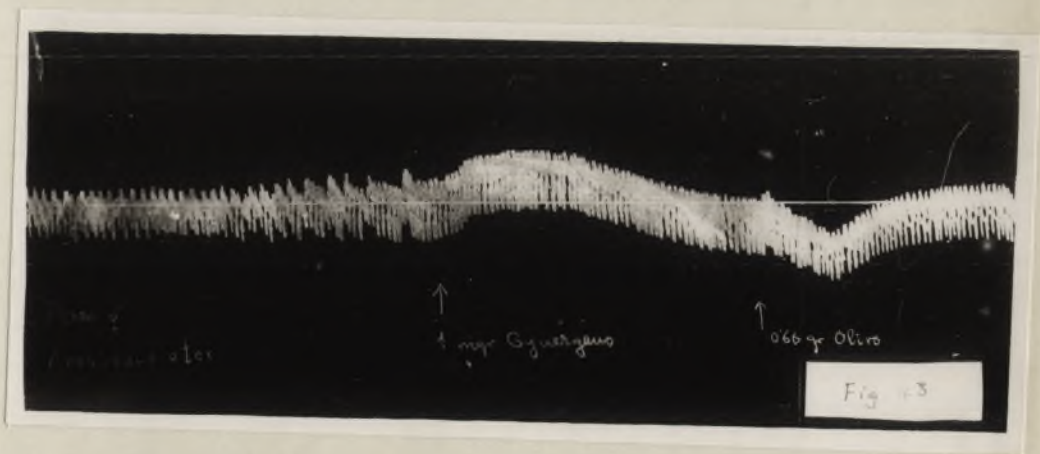


Fig. 44 = Ferro 5 K. 800

Anestesia E T E R

Inyección intravenosa 1 milígramo S. de Atropina.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestasia etérea y la inyección intravenosa de 1 milígramo de Sulfato de Atropina.

Injectamos por vía intravenosa $1/8$ de milígramo de alcaloides totales de Veratrum...

Se produce un descenso de la Tensión arterial que se registra en la gráfica con una depresión de la que se recupera sobrepasando un poco la línea de base de partida y quedando después estabilizada la gráfica un poco más debajo de ésta línea teniendo como resultado final ligera Hipotensión.

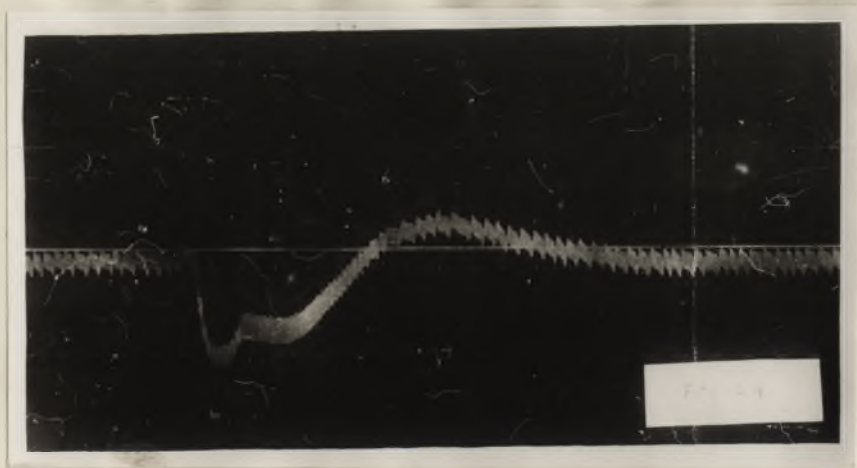


Fig. 45 = Perro 7. 300

Anestesia E T E R

Inyección intravenosa 1 milígramo de Sulfato Atropina.
Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia con E T E R cillico y una inyección intravenosa un milígramo de Sulfato de Atropina.

Injectamos por vía intravenosa $1/8$ de milígramo de alcaloides totales de Veratrum...

Se produce un descenso de la presión sanguínea que se recupera pronto subiendo la gráfica lentamente hasta la línea base de partida rebasándola un poco y quedando después estabilizada un poco por debajo de dicha línea.

Se produce HIPOTENSION poco acentuada.

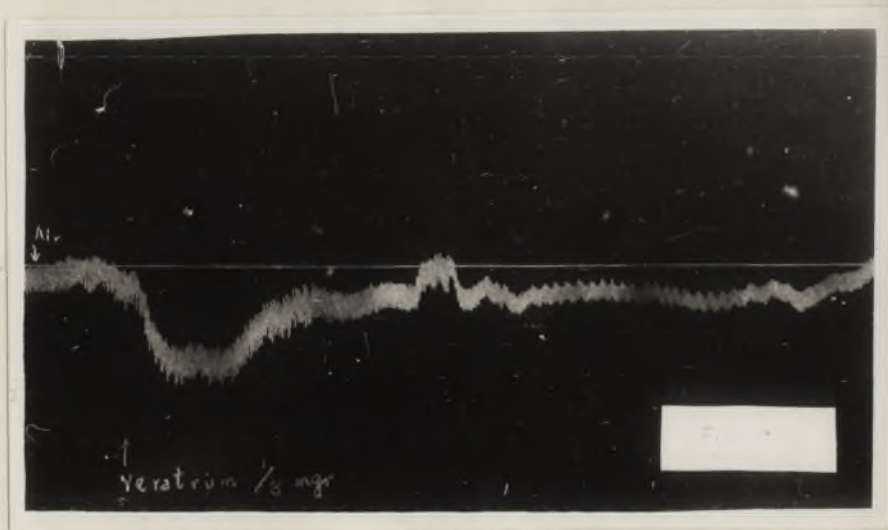


Fig. 46 = Perro 8 K. 260

Anestesia solución barbitúrico 30% - 3 c.c.

Experimentación de la acción de las globulinas del Suero precipitadas de sangre de perro normal con solución de Sulfato amónico al 35% en agua destilada.

Cuando se produce la estabilización de la gráfica después de la anestesia con 3 c.c. de Solución de barbitúrico al 30%

Inyectamos 3 c.c. del suero sanguíneo precipitado con 2 c.c. solución 35% de Sulfato amónico. Total 5 c.c.

Se produce un rápido descenso de la tensión sanguínea que se repone pronto recuperando la gráfica su primera altura en la línea base de partida.

Fig. 46 =

Si cuando ha vuelto a estabilizarse la gráfica a la misma altura de la línea de base de partida.

Inyectamos intravenoso Plasma sanguíneo 2 c.c. incubado con 2 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo durante dos horas y precipitado con 1 c. c. de solución de Sulfato amónico al 35%.

Se observa el mismo fenómeno que cuando pusimos solamente Suero con sulfato amónico.

Descenso rápido de la gráfica y recuperación rápida dando una gráfica en pico hacia abajo que se recupera hasta la línea base de partida y se estabiliza enseguida aunque con mayor amplitud de oscilación.

Si después de la estabilización de la gráfica.

Inyectamos por vía intravenosa 2 c.c. Plasma sanguíneo vinculado con 2 c.c. de extracto de Olivo (extracción con eter dilución hidroalcohólica) y precipitado con un c. c. de Solución de Sulfato amónico 35%.

Fig. 46 =

Se vuelve a repetir el fenómeno de una inicial hipotensión rápida que marca la gráfica como una aguja hacia abajo, de la que se repone enseguida y en este caso la gráfica sobrepasa algo la línea de base de partida, marcando una hipertensión pasajera, pero regresando siempre a la línea de base aunque con una mayor amplitud de oscilación.

La prueba en blanco con solo el suero sin modificar y el sulfato amónico produce los mismos efectos que el suero incubado con Extracto de Olivo el plasma incubado con Extracto de Olivo y después precipitado con sulfato amónico.

EL Extracto de Olivo no tiene las propiedades de acción trípica que Rocha da Silva ha encontrado en el veneno de cobra.

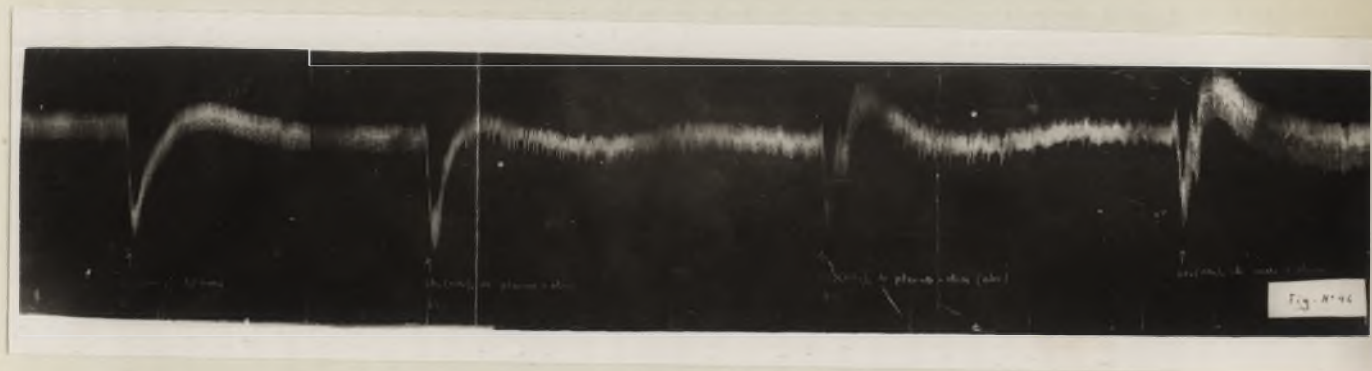


Figura 47

Cuando después de estabilizada la gráfica inyectamos 5 c.c. de globulinas del suero dializadas observamos un ligero descenso con inmediata recuperación.

Después inyectamos globulinas con extracto acuoso de olivo lográndose una mayor acción.

Después inyectamos globulinas del plasma más olivo extraído con éter y por último volvemos a inyectar globulinas del plasma más extracto acuoso de Hojas de Olivo viéndose que produce más acción que cuando se inyecta con el producto extraído con éter.

Los mecanismos reguladores excitados, al reaccionar sobrepasan los valores iniciales y producen hipertensión como puede comprobarse en la gráfica que alcanza una altura algo superior a la línea base de partida.

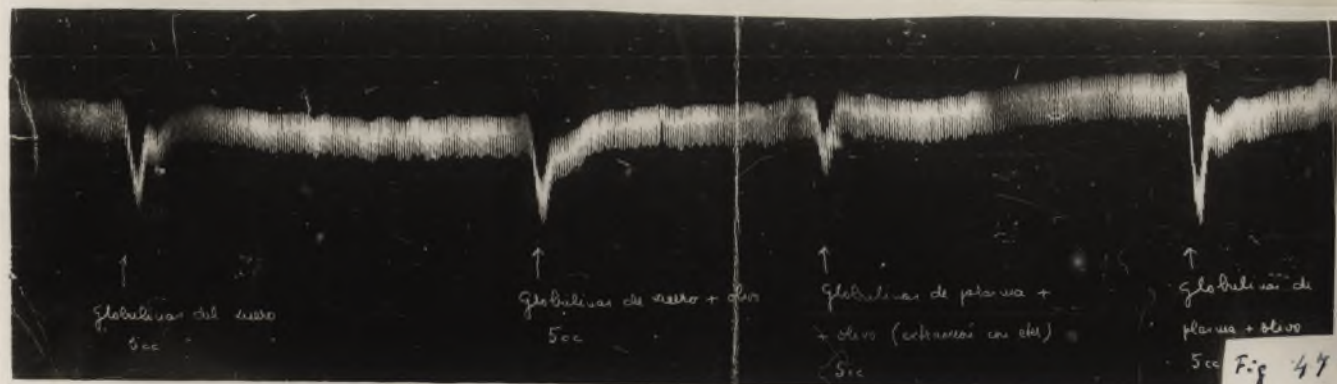


Fig. 48 = Perro 11 K. 530

Anestesia superficial E T E R

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia con ETER.

Inyectamos $1/4$ de milígramo de alcaloides totales de Veratrum..... en inyección única.

Se produce un rápido descenso con una línea descendente casi vertical en la gráfica del que no se recupera quedando la línea de la gráfica paralela a la línea base de partida y a unos 5 cm. por debajo de esta registrando con la inyección única de Veratrum fuerte Hipotensión sostenida durante más de una hora con la inyección única de Veratrum.

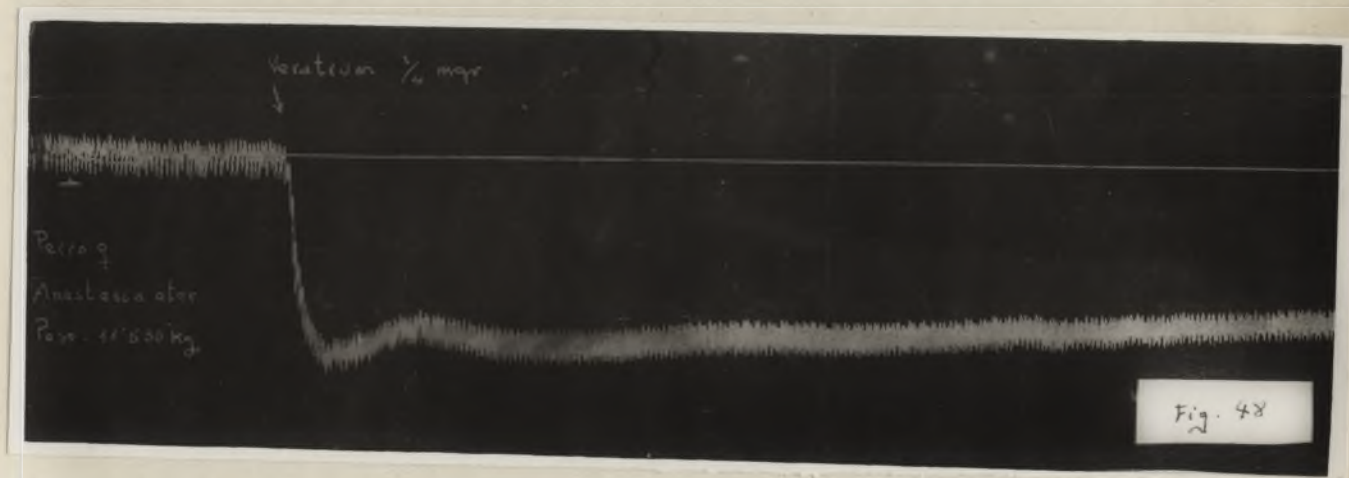


Fig. 49.

Ferreo 8 E. 160

Anestesia 3 c.c. Solución de Barbitúrico 30%. Cuando se estabiliza la gráfica después de la anestesia con solución barbitúrico por vía intravenosa. Inyectamos por la misma vía $1/4$ de milígramo de alcaloides totales de Veratrum... en inyección única. Se produce una hipotensión con intento de recuperación para por fin quedar la gráfica en una sostenida línea paralela unos 3 cms. por debajo de la línea base de partida del experimento, registrando una fuerte Hipotensión sostenida durante más de una hora con la inyección única de Veratrum.

51
49

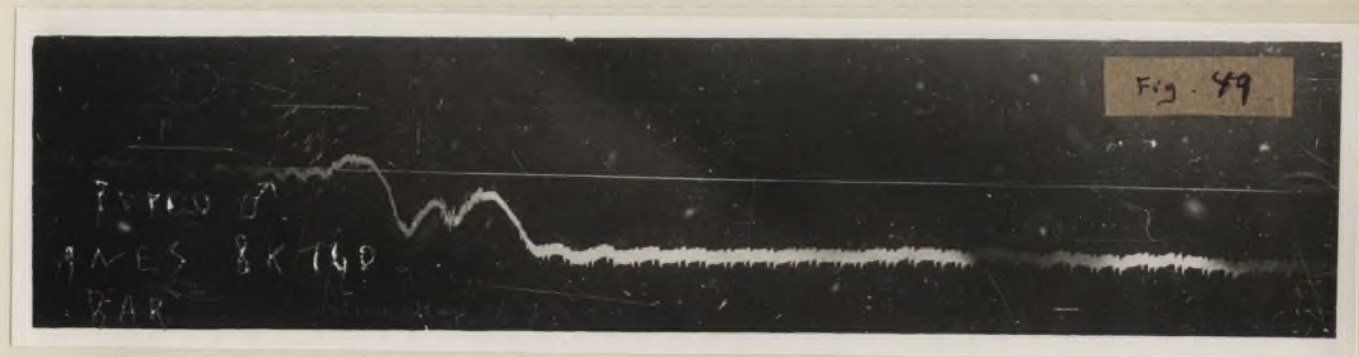


Fig. 50 = Ferro 3 K. 320

Anestesia superficial E T E R

Cuando hemos logrado la estabilización de la gráfica después de la anestesia con ETER.

Injectamos por vía intravenosa 0,5 miligramos de T. Ergotamina (Sinergeno).

Se produce una reacción de ligero aumento de presión que se registra en la gráfica subiendo por encima de la línea base de partida del experimento con tendencia a seguir subiendo.

Si cuando la gráfica se registra por encima de la línea base de partida inyectamos 0,05 miligramos alcaloides totales del Veratrum.. por vía intravenosa. Se produce un descenso que alcanza 1 cm. por debajo de la línea base de partida y lentamente va elevándose con pendiente lenta muy tumbada hasta alcanzar 1 cm. por encima de la línea base de partida.

F. 50

Si cuando la gráfica está por encima de esta línea base de partida ponemos otra inyección intravenosa de 0.15 miligramos de alcaloides totales del Veratrum... volvemos a ver que se registra un nuevo descenso que baja la gráfica por debajo de la línea base de partida y se recupera más rápidamente para estabilizarse registrando Hipertensión con gráfica paralela a unos 2 cm. por encima de la línea base de partida del experimento.

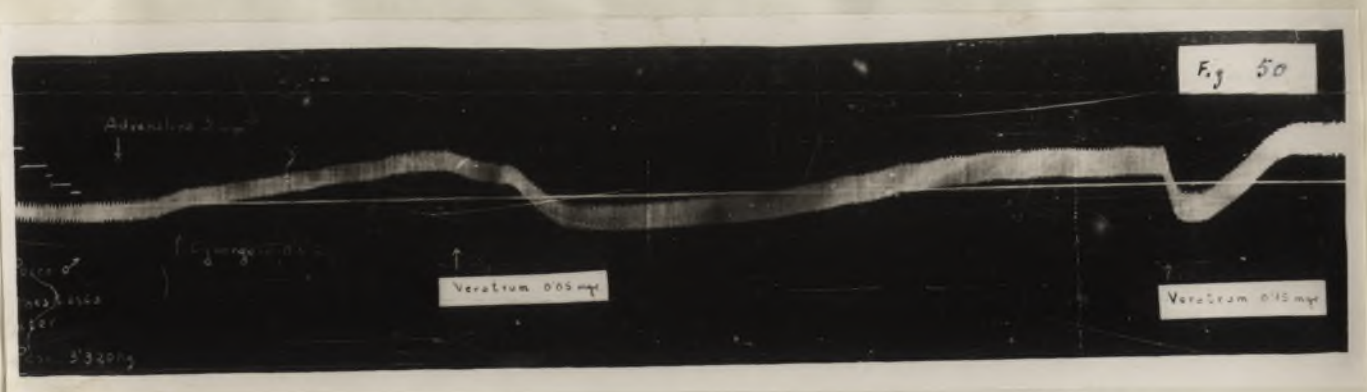


Fig. 51 =

Perro 5K. 090

Anestesia E T E R

Cuando tenemos estabilizada la gráfica después de la anestesia por Eter sulfúrico.

Injectamos 1 miligramo de Ergotamina (Sinergeno) y vemos en la gráfica que se produce una ligera subida que se sostiene paralela a la línea base de partida si después de 15 minutos

Injectamos 1 miligramo de Alcaloides totales de Veratrum.... vemos que en la gráfica se produce un rápido descenso por la Hipotensión que se produce y que queda sostenida en la gráfica a 1 cm. por debajo de la línea base de partida del experimento.

49

51

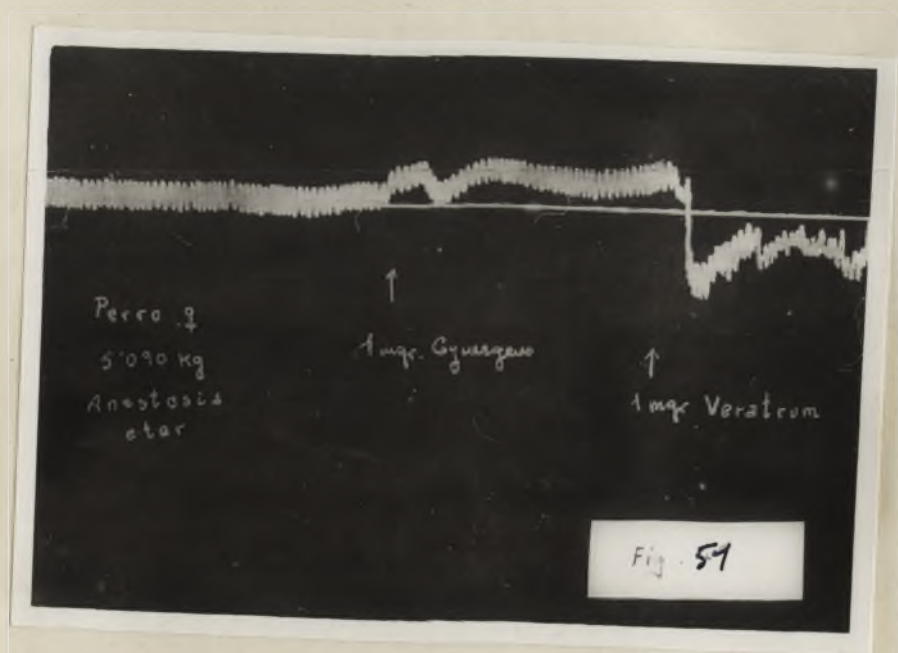


Fig. 52 .-

Perro 8 K 160

Anestesia superficial ETÉR sulfúrico

Bromuro de Tetraetil amonio 10%

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia.

Inyectamos 1 c.c. de Solución de Bromuro de Tetraetilamonio (0,1) TEA observándose en la gráfica un rápido descenso de la gráfica que continúa en línea casi paralela a la línea base de partida con pendiente lenta ascendente poco pronunciada.

Si insistimos en la inyección de 1 c.c. de Solución de TEA (0,1) se produce un nuevo descenso menos rápido pero que se sostiene marcando una línea paralela a la base de partida y a 4 centímetros más abajo de ella. Registrándose hipotensión más de una hora.



Fig. 54 = Perro 5 K. 320

Anestesia 2 c.c. solución barbitúrica 30%

Bromuro de Tetraetilamonio 10% = TEA =

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia por 2 c. c. de Solución de barbitúrico al 30% por vía intravenosa.

Injectamos 2 c.c. de TEA produciéndose una brusca elevación de la tensión arterial que se registra en la gráfica por un pico hacia arriba de 3 centímetros de altura con subida casi vertical y descenso con pendiente menos rápida que va bajando y descendiéndose más abajo de la línea base de partida del experimento, estabilizándose sostenida en dirección paralela a la línea base de partida y dos centímetros por debajo de ella.

Si cuando está sostenida la gráfica en hipotensión volvemos a injectar 2 c.c. de TEA. se reproduce el mismo fenómeno de hipertensión con subida brusca de la gráfica y descenso menos rápida, falleciendo el animal al no poder reaccionar de la hipotensión producida por la nueva dosis de TEA.



Fig. 54 = λ Perro 7 K. 450

Anestesia solución barbitúrico 30%

Bromuro de Tetraetilamonio (TEA) 10%

Cuando está estabilizada la gráfica después de la anestesia por 3 c.c. de solución de barbitúrico 30%

Injectamos 3 c.c. de Solución de Bromuro de Tetraetilamonio al 10% (0,3 grs)

Observamos en la gráfica una brusca elevación en pico con la pendiente de descenso mas lenta. En este descenso la gráfica sigue hasta más abajo de la línea de base de partida registrando como resultado final Hipotensión.

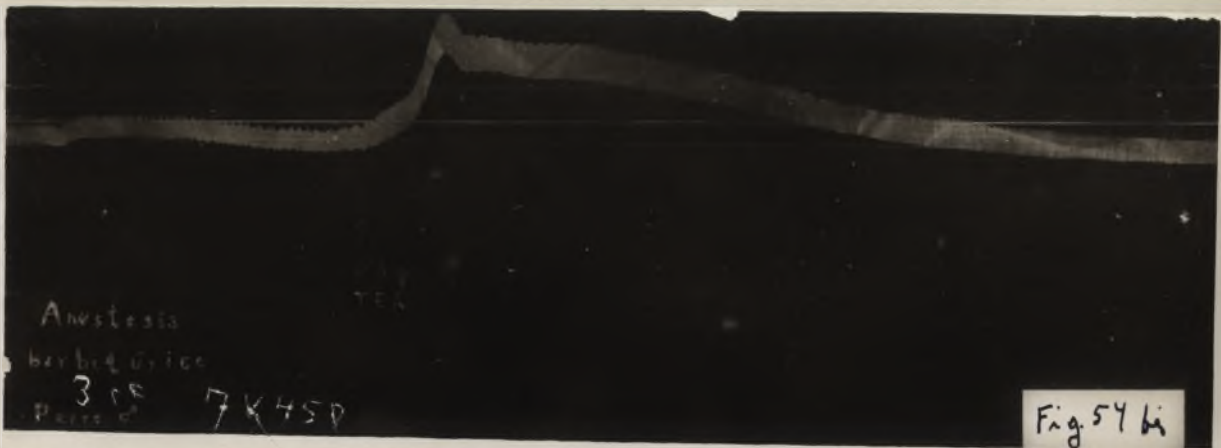


Fig. 55

Perro íntegro / 6,450 gs.

Anestesia Barbitúrico 30%

Ergotamina = Sineigeno

Bromuro de Tetraetilamonio 10% = T.E.A.

Cuando se ha estabilizado la gráfica despues de la anestesia y de las maniobras operatorias.

Injectamos 0'5 miligramos de Tertrato de ERGOTAMINA (Sineígeno) y observamos una brusca y subida de la gráfica que no cede ni baja con 0'2 grs. de T.E.A. ni con otra inyección intravenosa de 0'3 gr. T.E.A. quedando la linea de la gráfica por ENCIMA de la línea de base de partida sin conseguir rebajar la Hipertensión producida por la Ergotamina.

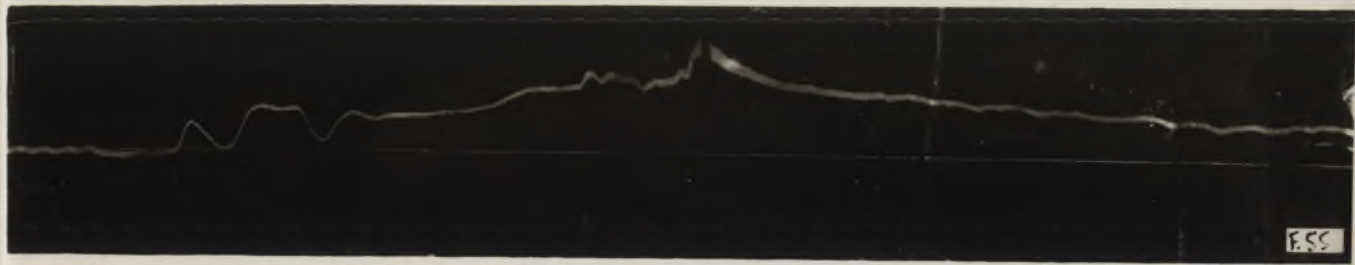


Fig. Nº 57

Perro 4 K.

Anestesia superficial con ETÉR

Solución Alcaloides - Veratrum Album 0'25 miligramos = 1 c.c.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia con ETÉR y de las maniobras operatorias.

Injectamos por vía intravenosa femoral 1 c.c. de la solución de los Alcaloides totales del Veratrum Album.

Se produce un fuerte y rápido descenso en la presión y la gráfica descendiende recuperándose pronto y subiendo para recuperar la altura de la línea base de partida muy lentamente, quedando la tensión más baja durante algún tiempo.



Fig. N° 58

Perro / 6 Kgs.

Anestesia con barbitúrico 30%

Solución de alcaloides totales del Veratrum Album. 1 c.c.
0'25 miligramos.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia por solución de Barbitúrico al 30% por Via intravenosa y de las maniobras operatorias.

Injectamos 1 c.c. de Solución de alcaloides totales del Veratrum Album, o sean 0'25 miligramos.

Observando un descenso de la presión sanguínea seguido de irregularidades y recuperación para establecerse un estado de hipotensión estabilizada duradera como resultado de la acción del Barbitúrico con el Veratrum.

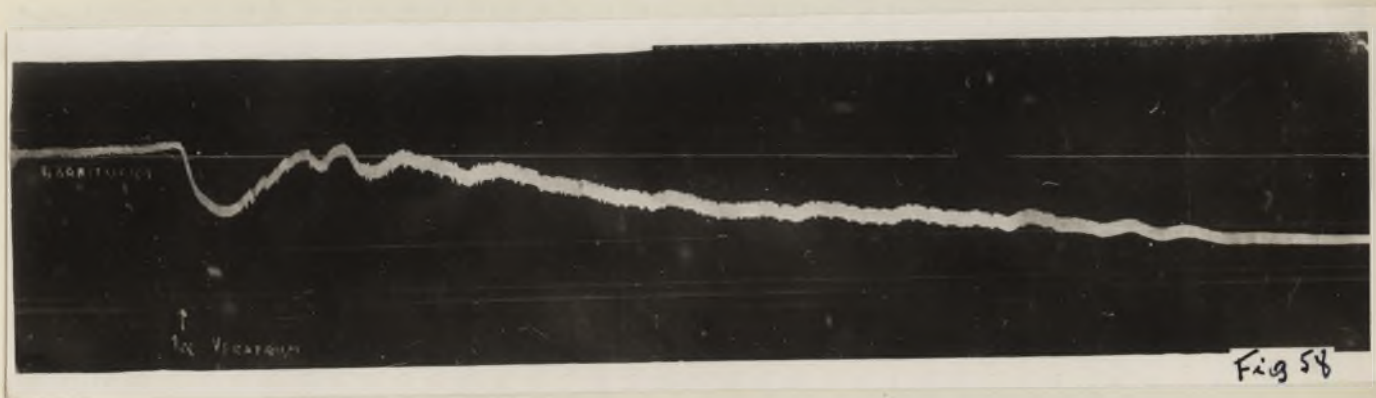


Fig. N° 59

Gato 3 K. 100 Descerebrado

Anestesia E T E R

Solución Veratrum A. 0'25 miligs. = 1 c.c.

Cuando se estabiliza la gráfica después de las cruentas manio -
bras de la descerebración.

Se inyecta 1 c.c. = 0'25 miligs. de Solución de alcaloides tota-
les de Veratrum A.

Observándose una fuerte subida en rampa de la carne de presión
sanguínea y cuando se insiste en la inyección de 2 cc. de la Solución de
alcaloides del Veratrum se produce una bajada de tensión semejante a la
obtenida en animales normales.

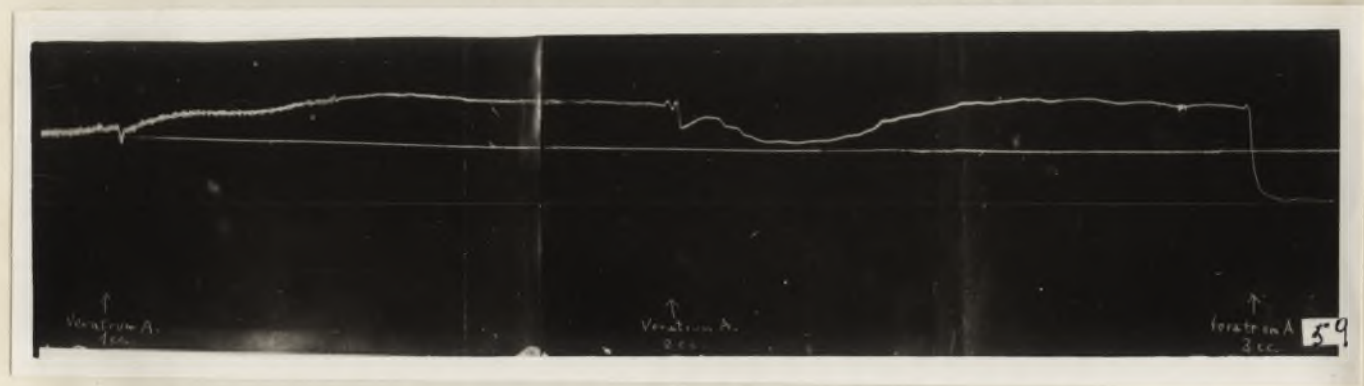


Fig. Nº 60

Gato / 3.250 grs. descerebrado.

Anestesia ETÉR

Solución alcaloides Veratrum A. 0'25 miligs = 1 c.c.

Cuando se ha estabilizado la gráfica de la presión sanguínea después de la descerebración

Injectamos 1 cc. de Solución de Veratrum A. y se produce un aumento de tensión inicial.

Si insistimos en la inyección con 2 cc. de la Solución de Veratrum A. se produce un descenso notable que se sostiene por debajo de la línea de partida como en los animales normales.

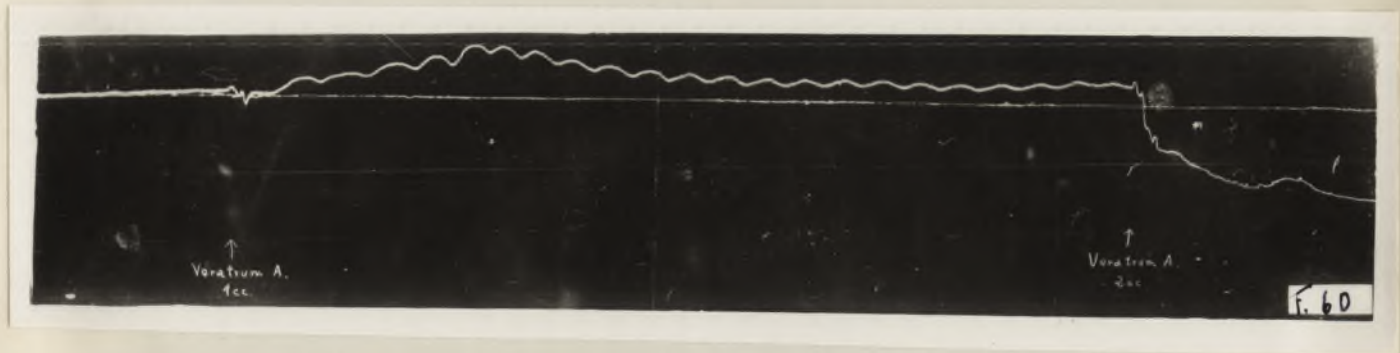


Fig. N^o. 61

Rauwolfia 1.61

(1) a)

Gato / 3.150 grs.

Anestesia ETHER

Solución de alcaloides totales de Rauwolfia Serpentina

1 c.c. 0'5 milgrs.

Después de estabilizada la gráfica inyectamos 0'5 c.c. de solución de alcaloides de Rauwolfia S. y se observa un descenso de la presión sanguínea que se va recuperando poco a poco en lenta pendiente.

Al insistir en otra inyección de 1 c.c. de Solución de alcaloides de Rauwolfia S. el animal muere por acción tóxica.

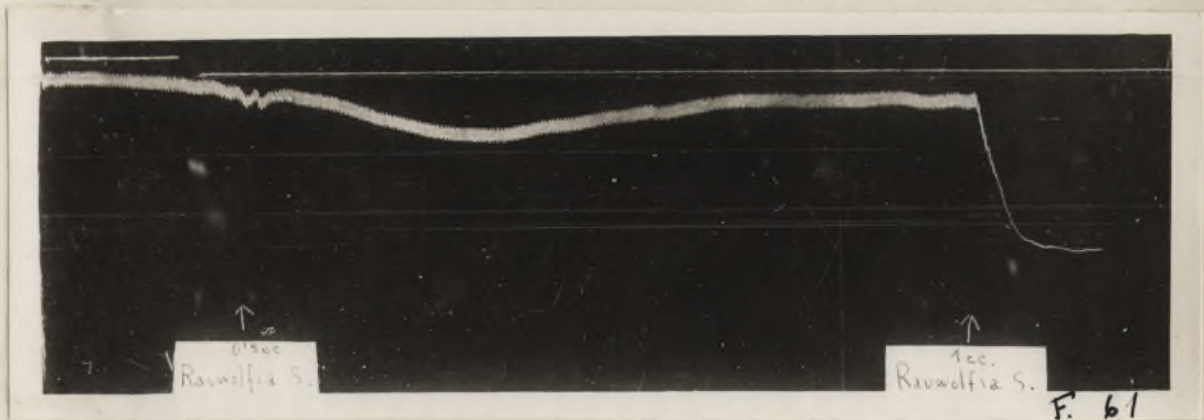


Fig. N° 62

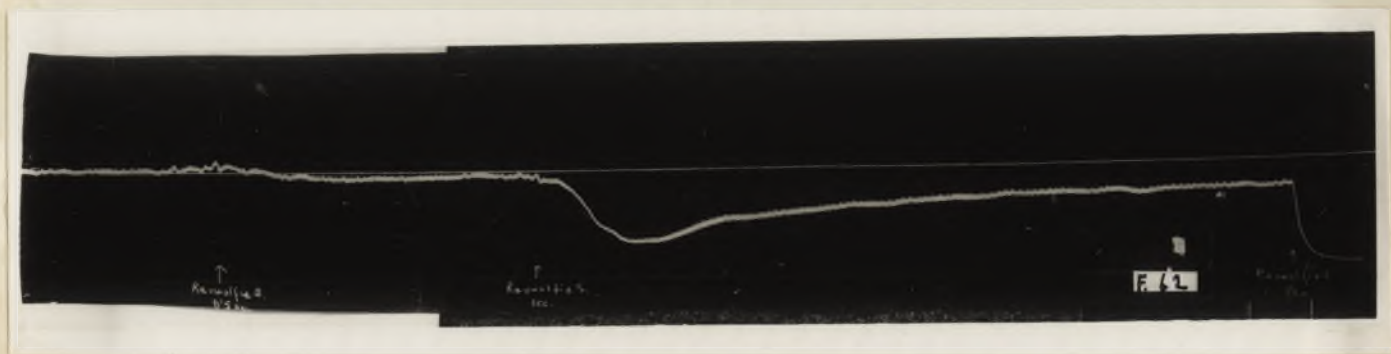
Gato íntegro 2.900 gr.

Anestesia Barbitúrico.

Solución de alcaloides totales de Rauwolfia Serpentina 1 c.c. =
0'5 miligramos.

Cuando la gráfica se ha estabilizado después de la anestesia
y de las maniobras operatorias.

Injectamos 0'5 cc. de Solución de Rauwolfia S. observando un
ligero descenso de la presión que al inyectar de nuevo 2 c.c. intensi -
fica y queda sostenido por debajo de la línea de partida por mucho tiem -
po pero al intentar inyectar 1'5 c.c. más el animal muere por acción
tóxica.



Rauwolfia 63
S. Atropina

(1)
d

Fig. Nº 63

Gato íntegro - 2.500 grs.

Anestesia barbitúrico 30%

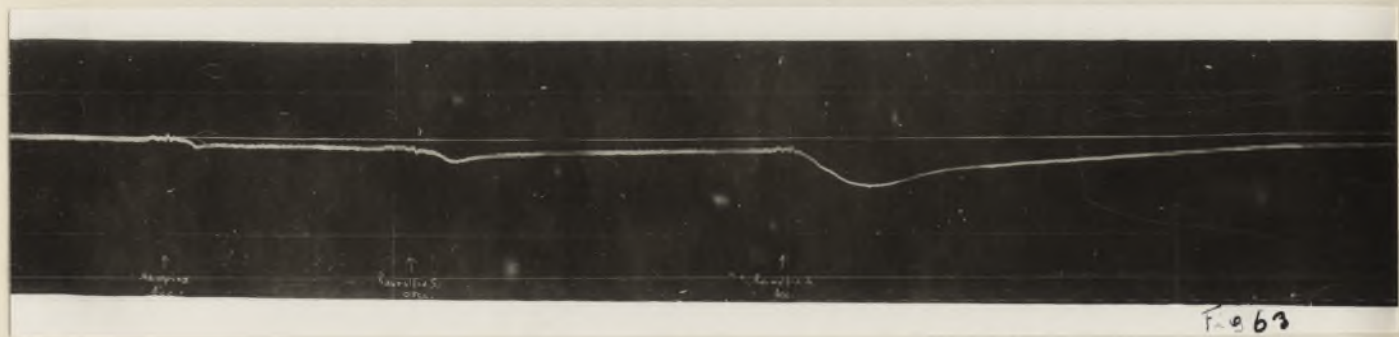
Solución S. Atropina 1 c.c. = 0'25 miligramos

Solución alcaloides totales de Rauwolfia S. 1 c.c. = 0'5 mlgrs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica se inyecta 1 c.c. de solución de S. Atropina = 0'25 miligramos y se produce un ligero descenso de la presión sanguínea.

Después se inyectan 0'5 c. c. de Solución de Alcaloides de Rauwolfia S. y se observa que el efecto es escaso.

Cuando después se inyecta 1 cc. de Rauwolfia el efecto se aumenta ligeramente con tendencia a recuperarse y a subir de nuevo a la línea de partida sin que se establezca el descenso como en los casos de Barbitúrico y Rauwolfia.



(2) Rauwolfia
a) descerebrado ETER

64

Fig. Nº 64

Gato descerebrado / 2'600 grs.

Anestesia Eter

Solución alcaloides Rauwolfia S. 1 c.c. = 0'25 miligramos

Después de estar estabilizada la gráfica se inyecta 1 c.c. de solución alcaloides Rauwolfia S. y se observa un descenso de la presión sanguínea que se sostiene bajo por mucho tiempo sin modificación alguna.

↑
Racallie S
fee.

68

(2) Rauwolfia 65
+ resucitado
Bark

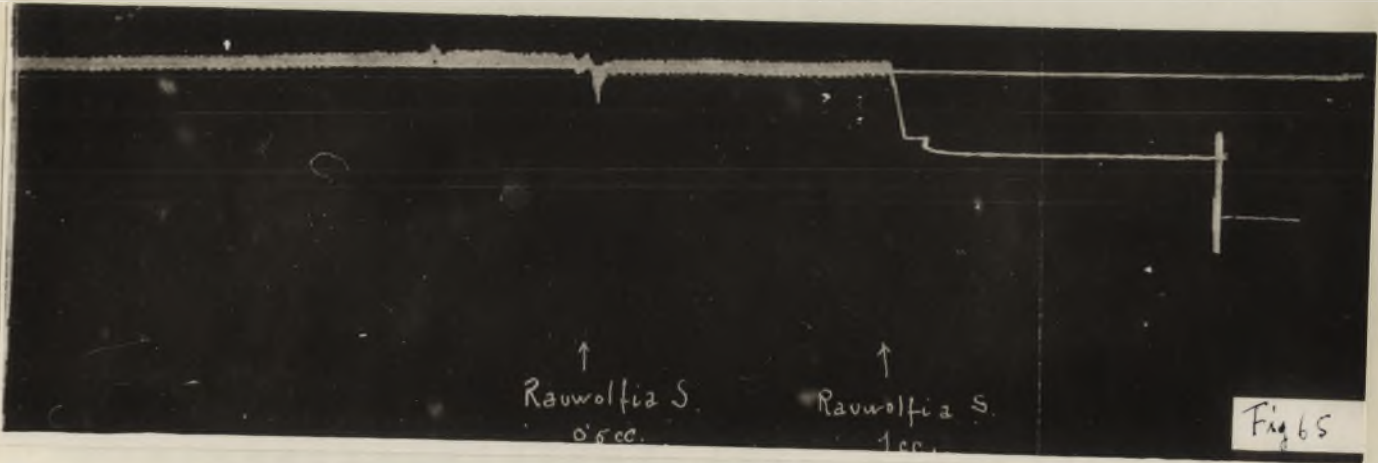
Fig. Nº 65

Gato descerebrado / 3.000 grs.

Anestesia barbitúrico

Solución de Rauwolfia S. 1 cc. = 0'25 miligramos cuando se estabiliza la gráfica después de anestesia.

Injectamos 1 cc. de Solución de alcaloides de Rauwolfia S. Observando en la gráfica muy poca acción con 0'5 cc. de Rauwolfia y al poner 2 cc. muere el animal por acción tóxica.



↑
Rauwolfia S.
0.5 cc.

↑
Rauwolfia S.
1 cc.

Fig 65

Fig. N° 66

Rauwolfia
(2) Atropina
(1)

66

Gato descerebrado / 2.750 grs.

Anestesia ETER

Solución S. Atropina 1 cc = 0'25 miligs.

Solución alcaloides totales de Rauwolfia Serpentina 1 cc. =
0'25 miligramos.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y las maniobras operatorias.

Injectamos 1 cc = 0'25 miligramos de S. Atropina produciéndose una ligera hipertensión sostiene que va sin variar aunque se pongan 0'5 cc. de Rauwolfia y despues otros 0'5 cc. de Rauwolfia y cuando se insiste y se pone otro 1 cc. de Rauwolfia S. el animal muere por acción tóxica sin producir ninguna acción hipotensora contra la Atropina.

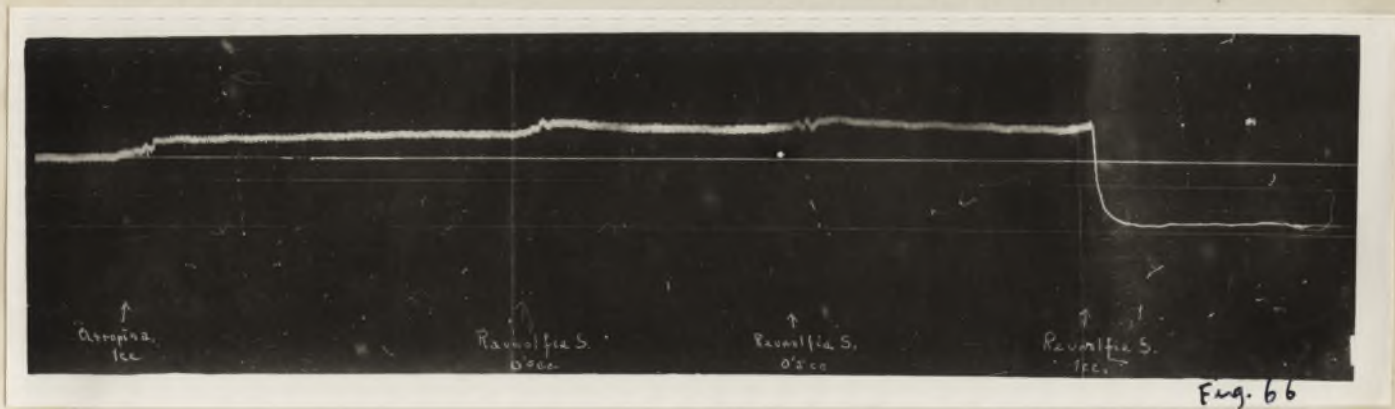


Fig. N° 67

Gato descerebrado / 4,000 grs.

Anestesia barbitúrico 30%

Solución S. Atropina 1 cc. = 0'25 miligramos.

Solución alcaloides totales Rauwolfia S. 1 cc. = 0'25 miligs.

Cuando se ha establecido la gráfica despues de la anestesia y de las maniobras operatorias.

Injectamos 1 cc. de solución S. Atropina = 0'25 miligs. produciéndose una ligera hipertensión sobre la línea de base de partida de la gráfica.

Si inyectamos 0'5 cc. de Sol. de Rauwolfia S. no produce acción alguna, si insistimos con 1 cc. tampoco se logra acción hipotensiva y si insistimos con 1,5 cc. más el animal se muere por acción tóxica sin que haya habido acción hipotensiva como cuando no hay atropina.

Rauwolfia
Gato descerebrado
Barbitúrico
(2) d) atropina

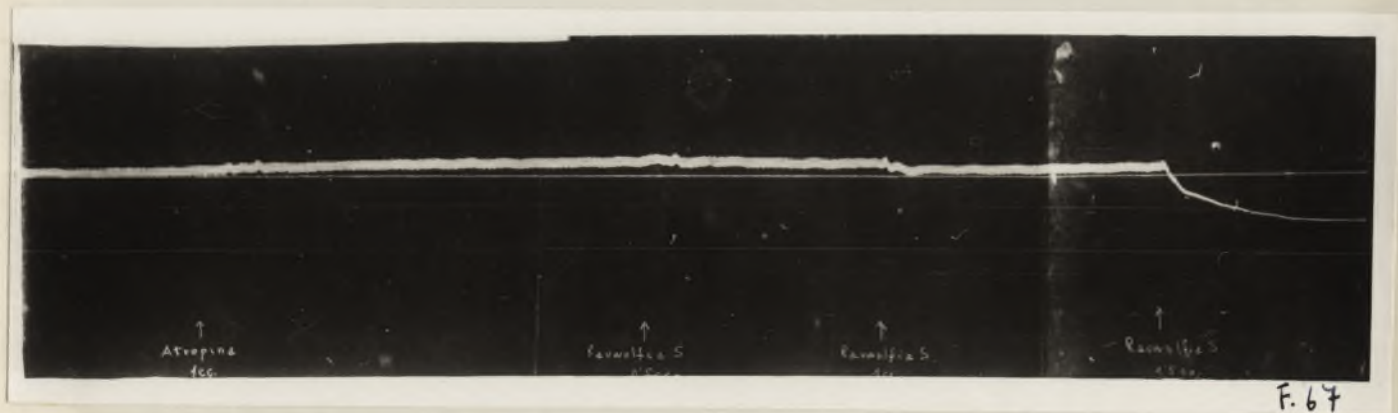


Fig. N° 68

Rauwolfia S
(3) a)

68

11

Gato 2.500 kgrs.

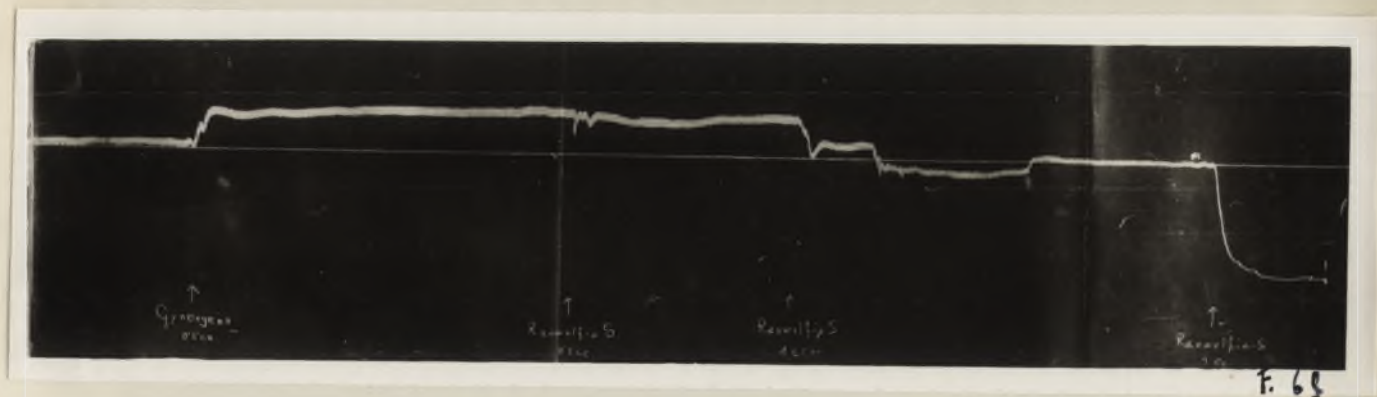
Anestesia E T E R

Solución T. ergotamina 0'5 miligs = 1 cc.

Rauwolfia Serpentina 1 cc. = 0'25 miligs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y de las maniobras operatorias.

Se inyecta 0'5 cc. de Solución de Tartrato de ergotamina 0'5 miligs = 1 c.c. y se observa un aumento de tensión que se sostiene durante algún tiempo. Si ponen sólo 0'5 cc. de Solución de Alcaloides de Rauwolfia S. no se logra acción hipotensiva. Si se inyecta 1 cc. más se logra un descenso de presión que se recupera enseguida quedando en la línea de partida.- Sin efecto alguno hipotensivo. Ergotamina acción simpaticolítica. Otro 1 cc. Rauwolfia y animal muere tóxico.



Rauwolfia 69

(3)
b)

Fig. N° 69

Gato 2.600 grs.

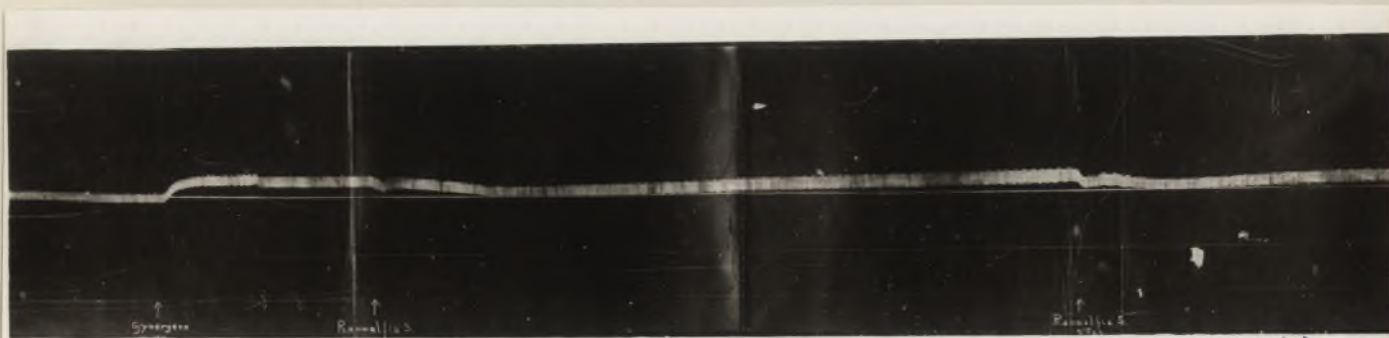
Anestesia barbitúrico

Solución Ergotamina 1 cc. = 0.5 miligs.

Solución alcaloides Rauwolfia Serpentina 1 cc. = 0.25 miligs.

Cuando está la gráfica estabilizada inyectamos 1 cc. de Solución de Tartrato de Ergotamina y después no tiene acción la inyección de Rauwolfia, pues la ergotamina ha neutralizado toda la acción adrenalínica.

Rauwolfia: Acción anti-adrenalina:



F. 69

Fig. N°

70

ETER Rauwolfia 70
Ergotamina 15)
(3) (c)

Gato 4.500 Kgs.

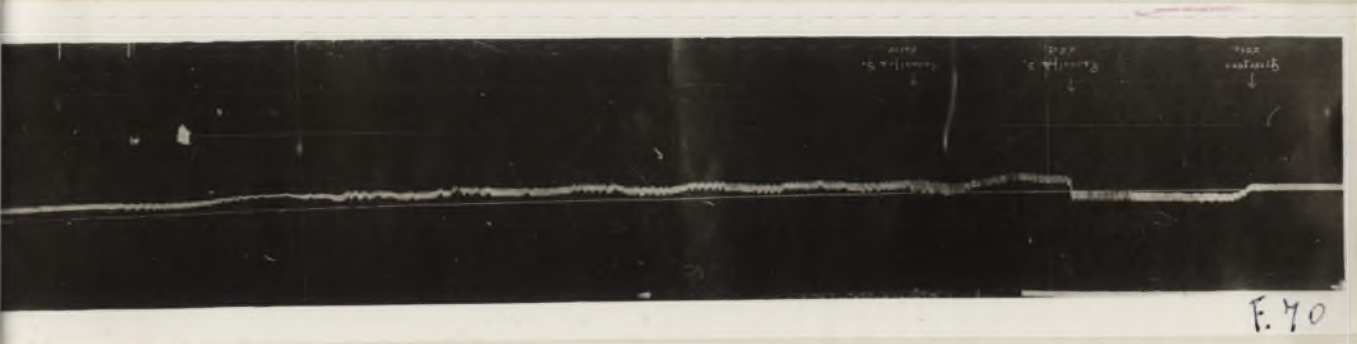
Anestesia ETER

Solución T. ergotamina 0'5 milgs = 1 cc.

Rauwolfia Serpentina 1 cc = 0'25 milgs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y de las maniobras operatorias.

Se inyecta 0'5 cc. de Solución de Tartrato de ergotamina 0'5 milgs = 1 cc. y se observa un aumento de tensión que se sostiene durante algún tiempo. Si ponen sólo 0'5 cc. de Solución de Alcaloides de Rauwolfia S. no se logra acción hipotensiva. Si se inyecta 1 cc. más se logra un descenso de presión que se recupera enseguida quedando en la línea de partida. Sin efecto alguno hipotensivo. Ergotamina - acción simpaticolítica. Otro 1 cc. Rauwolfia y animal muere tóxico.



F. 70

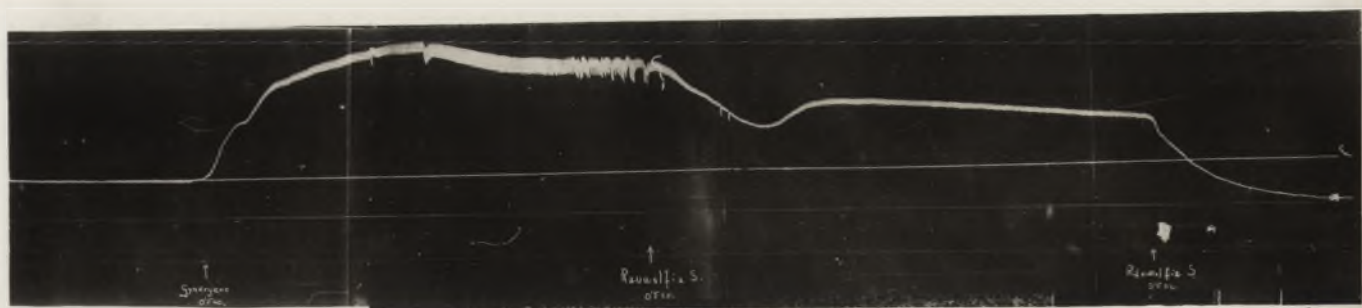
Gato descerebrado / 2'090 grs.

Anestesia barbitúricos 30%

Solución tartrato ergotamina 1 cc = 0'5 milgs.

Solución alcaloides Rauwolfia S. 1 cc = 0'25 milgs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y las maniobras de descerebración inyectamos $\frac{1}{2}$ cc. de Solución de tartrato de ergotamina 0'50 miligs. comprobándose un brusco aumento de presión sanguínea que vá recuperándose volviendo al valpr normal sin que le produzca acción alguna el que le inyectemos 0'5 cc. de Solución de alcaloides de la Rauwolfia S. y si en el descenso expon-táneo le inyectamos otra vez 1 cc. de Rauwolfia muere el animal por acción tóxica.



F. 71

Rauwolfia 72
c3) Ergotamina
d) ✓

Fig. N° 12

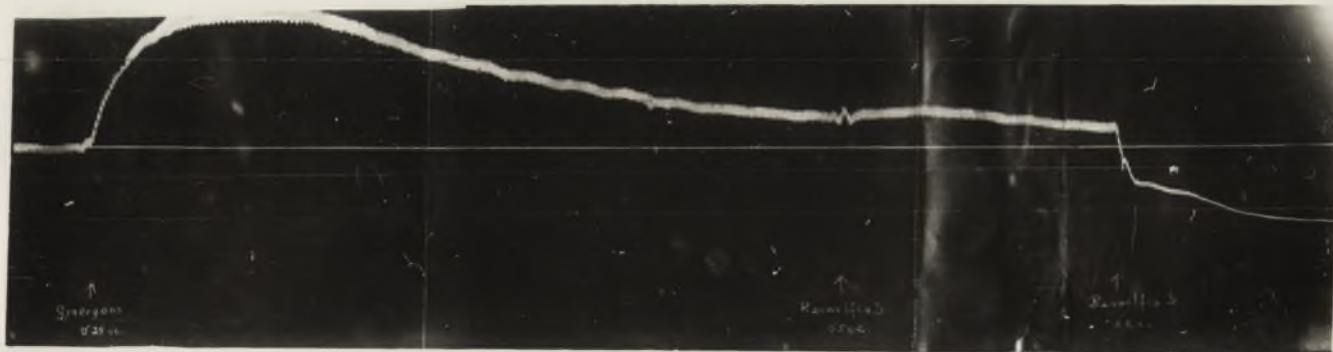
Gato descerebrado / 2'900 grs.

Anestesia barbitúricos 30%

Solución tartrato ergotamina 1 cc = 0'5 miligs.

Solución alcaloides Rauwolfia S. 1 cc = 0'25 miligs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y las maniobras de descerebración, inyectamos $\frac{1}{2}$ cc. de Solución de tartrato de ergotamina 0'25 miligs. comprobándose un brusco aumento de presión sanguínea que vá recuperándose volviendo al valor normal sin que le produzca acción alguna el que le inyectemos 0'5 cc. de Solución de alcaloides de la Rauwolfia S. y si en el descenso expon-táneo le inyectamos otra vez 1 cc. de Rauwolfia muere el animal por acción tóxica.



F. 72

Fig. N^o 73

Gato íntegro - 2.550 grs.

Anestesia barbitúrico

Extracto fluido acuoso-alcohólico de Hojas de Olivo.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia y manipulaciones operatorias.

Se inyecta 1 c.c. de Extracto fluido de Hojas de Olivo, observándose un descenso de la presión sanguínea que se sostiene por mucho tiempo:

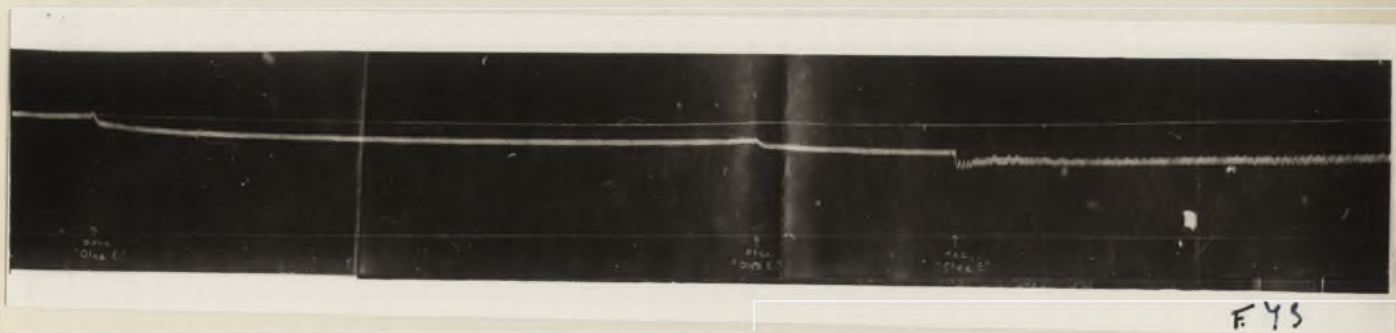


Figura. nº 74

Gato íntegro

Anestesia ÉTER

Solución S. Atropina 1 c.c. = 0'25 milgs:

Extracto acuoso alcohólico de Hojas de Olivo

Cuando esta la gráfica estabilizada después de la anestesia y las manipulaciones operatorias.

Injectamos 1 cc. de solución de S. Atropina observándose una ligera elevación de presión sanguínea cuando inyectamos 1 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo no observamos acción alguna en donde sin la atropia se produce un descenso.

(acción anti- acetil colina, de la Atropina).



Fig. Nº 75

Gato íntegro

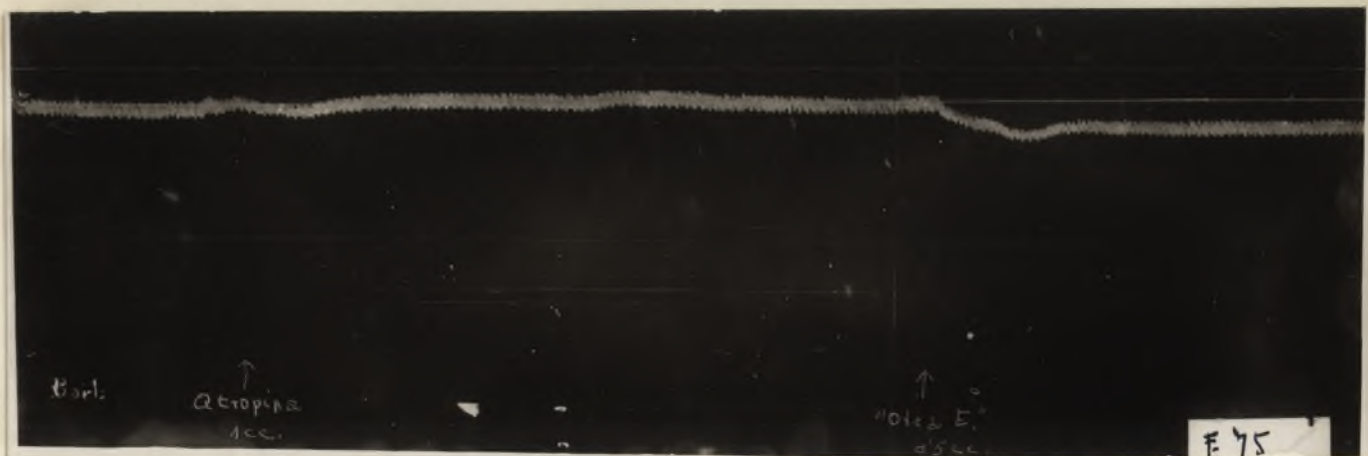
Anestesia Barbitúrico 30%

Solución S. Atropina 1 c.c. = 0'25 milgs.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después del descenso por los barbitúricos y las maniobras operatorias.

Inyectamos 1 cc = 0'25 milgs. de S. Atropina sin que produzca efecto sensible.

Si en los momentos que siguen se inyecta 1 cc. de Extracto fluído de H. de Olivo se observa un ligero descenso de la presión sanguínea que se sostiene como ocurre con los barbitúricos asociados al olivo, pero menos que sin ATROPINA. *que anula la acción Olivo.*



Barb.

↑
Atropina
Ice.

↑
"oleo E."
"S.C.C."

F 75

Fig. N° 76

Gato íntegro / 3K. 150 grs.

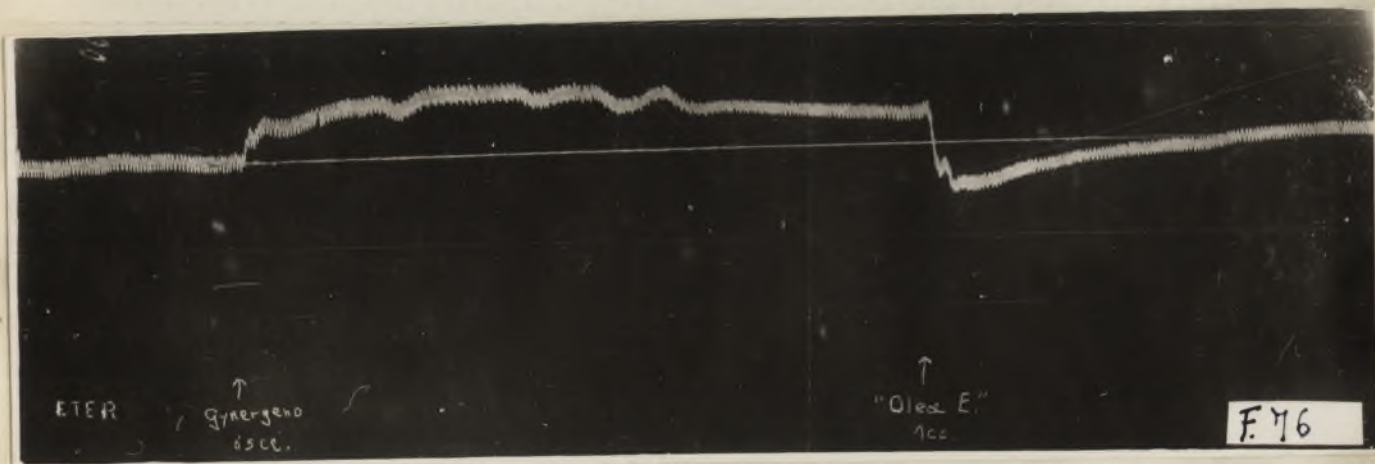
Anestesia ETER

Solución Ergotamina simpaticolítico - 1 cc = 0'5 milgs.

Extracto fluido acuoso-alcohólico de Hojas de Olivo.

Después de estabilizada la gráfica se inyecta 1 c.c. de Solución de Tartrato de Ergotamina, observándose una fuerte subida de la presión sanguínea por encima de la línea base de partida que se sostiene algún tiempo.

Si ponen 1 c.c. de Extracto de Hojas de Olivo se observa un descenso de presión por debajo de la línea de partida que se recupera pronto para dejar la presión sanguínea restablecida a su normalidad en la línea de partida.



Gráfica - 76 bis - Gato integro / 2.900 Kg.

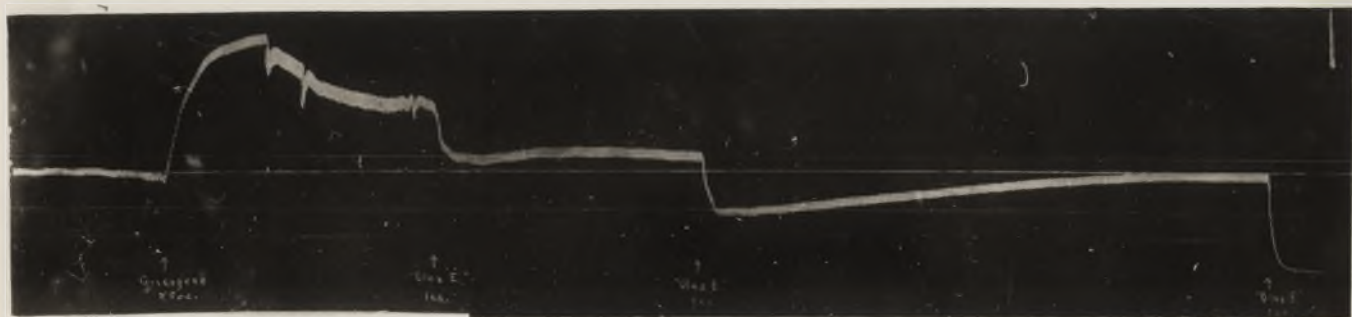
Anestesia ETER.

Solución de T. Ergotamina 0'50 = 1 c.c.

Despues de estabilizada la gráfica de la anestesia maniobras operatorias. Inyectamos 0'5 c.c. solución Ergotamina.

Se produce una fuerte hipertensión ~~qua~~ se recupera bajando expontaneamente.

Inyectamos 1 c.c. Extracto Hojas de Olivo y sigue bajando, insistimos 1 c.c. Extr~~acto~~ Hojas de Olivo y hace un escalón de descenso y se va recuperando lentamente hasta alcanzar la línea base de partida regularizando la tensión a lo normal.



F. 76 bis

(3)c

Fig. N° 44

Gato íntegro / 3 Kg. 300 gr.

Anestesia superficial ÉTER

Solución de Alcaloides Totales de Veratrum Album 1 cc. = 0'25 milgrs.

Después de estabilizada la gráfica inyectamos 1 c.c. = 0'25 miligramos de Alcaloides totales del Veratrum A. observando un descenso de la presión sanguínea que tiende a recuperarse.

Si insistimos inyectando 2 cc. más se aumenta el descenso sosteniéndose y si insistimos en la inyección de 3 c.c. se produce la muerte del animal por acción tóxica.

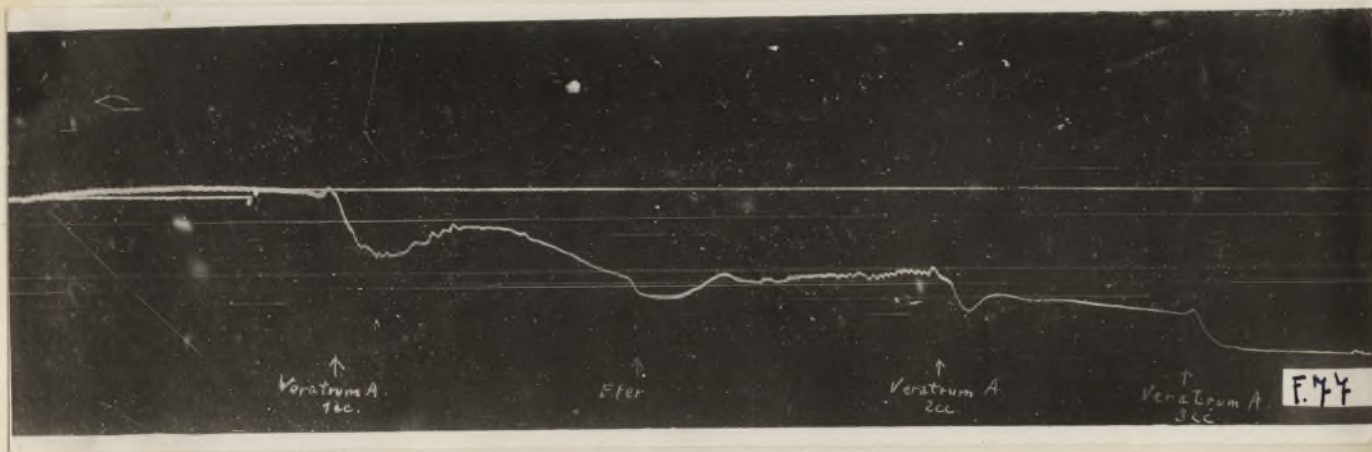


Fig. N^o 78

Perro 4 Kgs.

Anestesia ETER

Solución Alcaloides totales de Rauwolfia serpentina 1 c.c. =
0'5 miligramos.

Una vez lograda la estabilización de la gráfica después de la anestesia y las maniobras operatorias.

Injectamos 1 cc = 0'5 miligrs. de Alcaloides totales de Rauwolfia serpentina por vía intravenosa. Produciéndose un fuerte descenso de la presión que se refleja en la gráfica por una bajada que dura poco y que se recupera subiendo poco a poco para recuperar pronto la línea de base de partida, al recobrar la presión inicial.



Fig. N° 79

Perro 13 Kgs.

Anestesia barbitúrico 30%

S. Atropina 0'25 miligramos

Solución Rauwolfia serpentina = 1 cc = 0'5 miligramos Alcaloides totales.

Cuando se ha estabilizado la gráfica después de la anestesia por barbitúricos y de las manipulaciones operatorias.

Injectamos por vía intravenosa 1 c.c. de solución de S. Atropina = 0'25 miligramos. Observando un ligero descenso de la presión que en la gráfica se traduce por una marcha paralela a la línea base de partida y que al inyectar Atropina se convierte en un descenso de presión poco duradera y subiendo la gráfica a la línea de base de partida y sobrepasándolo algo para estabilizarse por encima de ella registrando una ligera hipertensión final.

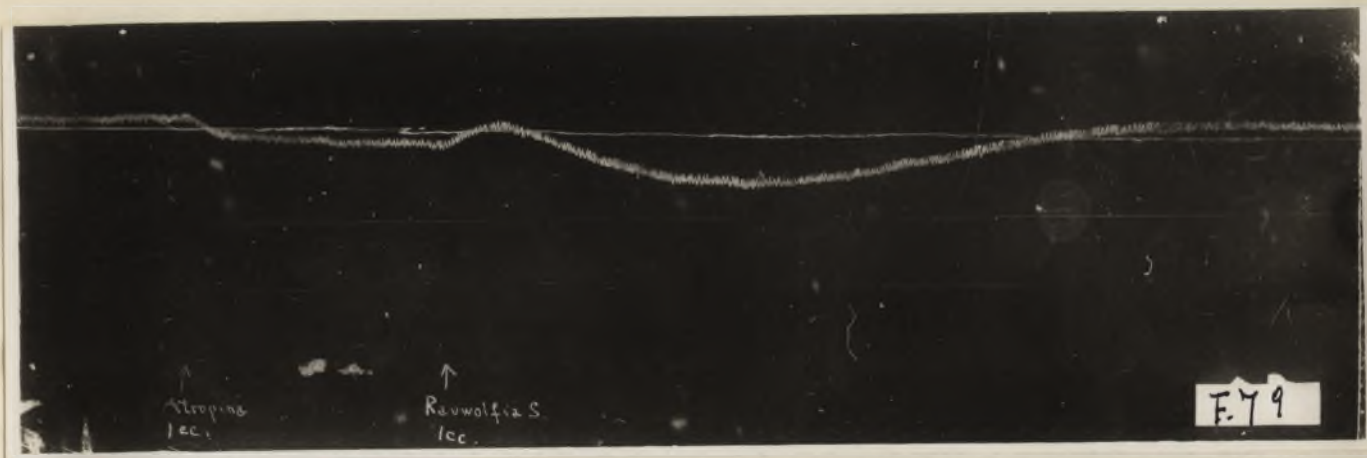


Fig. N^o 10

Perro 6.750 grs.

Anestesia ETER

S. Atropina 1 c.c. = 0'25 miligrmos

Solución alcaloides totales Rauwolfia serpentina 1 c.c. = 0'5 miligs.
Cuando tenemos la gráfica estabilizada después de la anestesia por ETER y de las maniobras operatorias.

Injectamos 1 cc. de S. Atropina produciéndose un ligero descenso del que se recupera pronto recobrando la altura de la línea base de partida. Si después inyectamos 1 cc. de Solución Rauwolfia serpentina se produce un descenso de presión del que rápidamente se recupera y recobra la altura de partida.

Si insistimos con 2 c.c. se produce un nuevo descenso de presión que se sostiene largo tiempo y si insistimos durante esta hipotensión lograda con 3 cc. de Solución de Rauwolfia S. el animal muere por acción tóxica.

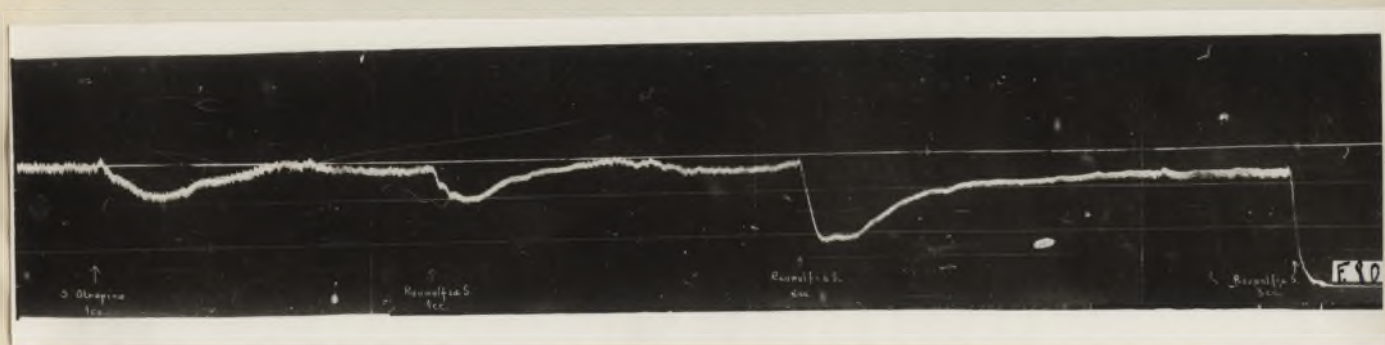


Fig. N° 81

Rauwolfia 81
(6) d)

Perro 7 Kgs. animal íntegro

Anestesia barbitúrico

Tartrato de ERGOTAMINA - Simpaticolítico 1 cc. 0'5 miligramos

Rauwolfia serpentina 1 cc. = 0'5 miligramos Alcaloides Totales.

Cuando se estabiliza la gráfica después de la anestesia y de las manipulaciones operatorias.

Inyectamos 1 c.c. de Solución de Tartrato de Ergotamina por vía intravenosa y producimos un gran aumento de presión arterial que se traduce en la gráfica por una elevación en meseta que no baja y sigue paralela a la línea base de partida.

Cuando está en alto la gráfica se inyecta 1 c.c. de Solución de alcaloides totales de Rauwolfia serpentina 1 cc = 0'5 miligs. y se observa un brusco descenso de la presión para recuperarse rápidamente muy por encima de la línea de partida siguiendo sin afectar la hipertensión producida por Ergotamina.

